Die Imitation der biologischen Strahlenwirkung.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT ZU FREIBURG IM BREISGAU

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

VON

Günther Hoppenstedt

aus Berlin.

Berlin 1913

Universitäts-Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke)

Linienstraße 158

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg im Breisgau.

Dekan: **Geh. Hofrat Professor Dr. Axenfeld**

Referent: **Geh. Hofrat Professor Dr. Krönig.**

Bei den Forschungen, die sich damit beschäftigten, die Ursachen der biologischen Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen aufzufinden, kam Gottwald Schwarz (1) im Jahre 1903 als erster auf den Gedanken, daß das Lecithin bei dem Ablauf der spezifischen Prozesse im Gewebe eine Rolle zu spielen habe. Er hatte bebrütete Hühnereier 144 Stunden hintereinander mit einer dicht aufliegenden 10-mg-Radiumbromidkapsel bestrahlt und beobachtet, daß der Eidotter tiefgreifende Veränderungen aufwies, während das dicht unter der Kapsel gelegene Weißei, abgesehen von einer geringen Eindickung, keine Veränderungen zeigte. Der Dotter hatte seine Farbe und Konsistenz verändert und strömte einen höchst widerlichen Geruch und Geschmack nach Trimethylamin, einem Spaltungsprodukt des Lecithins, aus. Da diese „elektive" Wirkung auf einen tiefergelegenen Teil unter Schonung des oberflächlichen sich gerade an derjenigen Substanz des Eies geäußert hatte, die am meisten Lecithin enthält, schloß Schwarz, daß die Strahlen dies Lipoid in besonders starker Weise zu beeinflussen imstande wären. Er setzte isoliertes Lecithin längere Zeit der Einwirkung der Radiumkapsel aus und erzielte eine bräunlichgelbe Verfärbung und denselben charakteristischen Geruch nach Trimethylamin.

Da nach Hoppe-Seyler das für die Lebensfunktion aller Zellen hochwichtige Lecithin besonders in entwicklungsfähigen oder in der Entwicklung begriffenen Zellen vorhanden ist, so erschien Schwarz die Wirkung der Strahlen durch die Annahme erklärt, daß sie eine Folge direkter Zersetzung des Lecithins wäre. Damit war auch

die besonders starke Einwirkung auf embryonales und schnellwachsendes Tumorgewebe zu erklären.

Schaper (2) konnte eine Beeinflussung des Dotters durch Radiumstrahlen bestätigen. Er verwendete zu seinen Versuchen Eier und frühe Entwicklungsstadien von Rana fusca und Rana esculenta und beobachtete unter dem Einfluß der Bestrahlung, besonders auffallend an den jüngsten dotterreichsten Embryonalstadien, nach einer Latenzzeit eine beständige Abstoßung von Dotterschollen oder ganzen Dotterzellen, außerdem eine „Verlangsamung der Zellteilung, der embryonalen Differenzierung und des embryonalen Wachstums sowie der Regenerationsprozesse, abhängig vom Dotterreichtum". Analog der Schwarzschen Erklärung stellte auch er sich vor, daß das Lecithin durch die „ionisierende Wirkung" des Radiums eine Zersetzung erführe.

Diesen Erklärungsversuchen der radiogenen Gewebsveränderungen stellte Neuberg (3) auf Grund seiner Experimente die Ansicht entgegen, daß es sich bei der Strahlenwirkung unabhängig von einem bestimmten Stoff um fermentative Prozesse handle und diese auch die Ursache der Lecithinveränderungen wären. Er war zu dieser Ansicht durch die Beobachtung gekommen, daß gekochtes, also totes Carcinomgewebe auf Radiumbestrahlung hin gar keine Veränderung aufwies, während das gleiche Gewebe, in frischem Zustande bestrahlt, eine Steigerung des Eiweißzerfalles zeigte; unter dem Einfluß achttägiger, täglich 5—6 mal ausgeführter Bestrahlungen von je 10—15 Minuten Dauer trat eine Vermehrung des gelösten N von 4 zu 1 in den unbestrahlten frischen Kontrollportionen ein.

Ferner war es Neuberg aufgefallen, daß das Bild der Gewebsauflösung sehr nahe dem der Zerstörung der Zellen durch eigene Fermente, der Autolyse, steht, und er erklärte daher die Radiumwirkung, sei es nun auf das Zellecithin oder überhaupt auf das Gewebe, als Folgen einer autolytischen Fermentwirkung. Er begründete seine Anschauung

auf folgende Tatsachen: Das proteolytische Ferment jeder Zelle ist nach Salkowsky das autolytische. E. Petry (4) hat gezeigt, daß die schnell einer Autolyse anheimfallenden Neubildungen besonders reich an autolytischen Fermenten sind. Wie Henry Mayer (5) und Schmidt-Nielsen (6) gefunden haben, werden einige Fermente, z. B. Trypsin, Lab und Pepsin, durch Radium schnell unwirksam gemacht, während das autolytische Ferment geradezu eine spezifische Resistenz gegen die Radiumstrahlung zeigt. — Indem nun durch die Bestrahlung alle lebenserhaltenden, den Stoffwechsel bewirkenden Kräfte abgetötet werden, entwickelt das autolytische Ferment seine auflösende Tätigkeit ohne jede Hemmung, besonders (nach Petry) bei schnell wachsenden malignen Tumoren. Durch die Strahlen wird also ein die Wirkung autolytischer Fermente hemmender Widerstand beseitigt.

Wohlgemut (7) prüfte die Schwarzschen Angaben betreffs der Zersetzungserscheinungen des reinen Lecithins unter der Einwirkung der Radiumstrahlen nach, konnte sie aber nicht bestätigen und schloß entsprechend der Neubergschen Ansicht, daß die Lecithinveränderungen nur im organisierten Ei zustande kommen könnten. Daneben konnte auch er an bestrahltem Gewebe die Verflüssigung unter gleichzeitiger Steigerung des gelösten N beobachten, und zwar an pathologischem Gewebe, tuberkulösen Lungen, die er im Brutofen bei einer Temperatur von 30 — 39° C einer dreitägigen Radiumbestrahlung ausgesetzt hatte. Da der von Neuberg angenommene, durch Radiumstrahlen gebrochene antiautolytische Widerstand erfahrungsgemäß mit der Zeit von selbst überwunden wird, d. h. die Autolyse spontan und unter der Strahlenwirkung nur schneller eintritt, erwartete Wohlgemut einen Ausgleich des Gehaltes an gelöstem N in älterem bestrahlten und in dem im übrigen gleichbehandelten unbestrahlten Gewebe; derselbe war nach 10 Tagen auch tatsächlich eingetreten.

Werner (8a) bestätigte diese Beobachtung experimentell und an der Hand des Vergleiches histologischer

Bilder bestrahlten und unbestrahlten, also nur autolysierten Gewebes, das er gegen die Zersetzung in Toluolwasser brachte und im Brutschrank bei Körpertemperatur hielt; bei dem bestrahlten Gewebe trat je nach der Expositionszeit (1 und 6 Stunden und 1 Tag) rascher als bei dem autolysierten Vakuolisierung des Protoplasmas und Schrumpfung der Kerne unter Verklumpung und Austritt des Chromatins ein.

Indessen genügte ihm die Neubergsche Theorie der Strahlenwirkung lediglich durch Zerstörung aller antiautolytischen Substanzen doch nicht, da sich ihm aus der Beobachtung, daß die freien Fermente durch Strahlenmengen fast gar nicht beeinflußt wurden, die bei Anwendung auf lebendes Gewebe schon einen starken biologischen Effekt hervorrufen, die Überzeugung aufgedrängt hatte, daß beim Zustandekommen der beobachteten Erscheinungen das autolytische Ferment zwar eine Rolle zu spielen hätte, aber doch in komplizierterer Weise, als es Neuberg sich vorstellte, zur Wirkung gelange.

Auf Grund der Schwarzschen und Schaperschen Arbeit richtete er daher seine Aufmerksamkeit auf das Lecithin, um darüber ins klare zu kommen, welche Veränderungen es unter Bestrahlung erlitte, und ob ihm nicht doch bei der biologischen Strahlenwirkung eine Bedeutung zukäme. Er injizierte Kaninchen normales Lecithin (9), erzielte aber damit keine Wirkung. Nach Injektion von Lecithin indessen, das er längere Zeit vorher an freier Luft, also unter Sauerstoffgegenwart, mit Radium bestrahlt hatte, sah er Hautveränderungen auftreten, die der spezifischen Beeinflussung des Organes durch direkte Radiumbestrahlung durchaus ähnlich waren. Zum Zweck seiner Versuche setzte er Ovolecithin (Merck) 2—3 Tage der Wirkung der Radiumkapsel aus, verrieb 1 Gramm des so vorbestrahlten Lecithins in 5—6 ccm warmen Wassers und injizierte die lauwarme Aufschwemmung teils intra-, teils subcutan. Er beobachtete an den intracutan applizierten Stellen (an den subcutanen ließ sich wohl infolge der raschen Resorption

nichts erkennen) das typische Bild einer Radiumdermatitis: nach einigen Stunden (entsprechend der sog. Frühreaktion) stellte sich zirkumskripte Rötung und Schwellung ein, die teils oder ganz verschwand, um nach 6—8tägiger Latenzzeit einem Erythem mit Schuppung und Haarausfall und nach vorübergehender Bildung erst klarer, dann trüber Blasen oder auch direkt einer Nekrose Platz zu machen, die nach Form und Konsistenz unverkennbar einer Radiumnekrose entsprach. Die zerstörte Hautpartie wurde nur sehr langsam abgestoßen, und der Prozeß verheilte unter Bildung von pigmentarmen unelastischen Narben mit pigmentiertem Hofe. — Gemäß den Schwarzschen Angaben hatte das benutzte Lecithin nach längerer Bestrahlung eine dunklere Farbe und den stechenden Geruch nach Trimethylamin angenommen. Die Strahlendosis, die diese Zersetzungserscheinungen zustande brachte, war eine weit größere, als sie zur Erzielung einer starken biologischen Veränderung vonnöten gewesen wäre. Dies erklärt wohl auch die entgegengesetzte Beobachtung Wohlgemuts, der wahrscheinlich zu kurze Zeit bestrahlt hatte. Anfangs nahm Werner die äußerlich sichtbaren Veränderungen als notwendiges Zeichen der sogenannten „Aktivierung“ des Lecithins, d. h. seiner Fähigkeit, Gewebe in einer der Radiumwirkung ähnlichen Weise zu beeinflussen. Diese Ansicht gab er indessen später (10) bald wieder auf, da er nach Aktivierung durch Röntgenstrahlen (siehe unten) eine starke biologische Wirkung ohne diese vorherigen Anzeichen beobachten konnte. Er nahm daher an, daß es zur Erzielung jener spezifischen Nachahmung der Strahlenwirkung weniger darauf ankommt, dies zu zersetzen, als vielmehr, es in einen Zustand der leichteren Zersetzbarkeit zu bringen, in dem sich jene äußeren Veränderungen noch nicht bemerkbar machen; dieser Zustand der „Labilisierung“, wie er ihn bezeichnet, der sich durch wesentlich geringere Strahlendosen, als zur Lecithinzersetzung nötig sind, erreichen läßt, äußert sich darin, daß verschiedene Einflüsse, Wärme, Ozon und vor allen Dingen

Fermente, schneller einwirken. — So wird das bestrahlte, aber makroskopisch noch nicht veränderte Lecithin durch das fettspaltende Ferment des Ricinussamens (11) sehr viel schneller als unbestrahltes Lecithin zersetzt; Pankreatin, das normales Lecithin gar nicht angreift, bringt das bestrahlte je nach der Intensität der vorangegangenen Bestrahlung in ähnlicher Weise zum Zerfall (8 b).

Das wesentliche dieser Labilisierung beruht wohl in einer Brechung eines gewissen inneren Widerstandes des Moleküls gegenüber den äußeren Einflüssen. Der Sauerstoff scheint hierbei eine gewisse Bedeutung zu haben, denn bei dem Vorgange der Labilisierung ist die Art der Verteilung des Lecithins von Wichtigkeit; größere Lecithinmengen werden auch nach längerer Bestrahlung nur an der Oberfläche labilisiert, während sich nach feiner Verteilung auf einer Glasplatte oder in wäßriger Lösung bald eine allgemein erhöhte Empfindlichkeit feststellen läßt, da sich der Sauerstoffbeeinflussung hier eine weit größere Oberfläche dargeboten hat.

Mit der Neubergschen Anschauung läßt sich die Theorie einer Labilisierung des Lecithins als Einleitung des verwickelten Prozesses der biologischen Strahlenwirkung ohne Schwierigkeit vereinigen; werden bei der Bestrahlung die Zellecithine labilisiert und die autolytischen Fermente von ihrem Widerstande mehr oder weniger befreit oder bei der Strahlenimitation durch Injektion vorbestrahlten Lecithins eine gegen die Fermentwirkung geschwächte Substanz eingebracht, stets kommen Fermente zu gesteigertem Einfluß auf das Lecithin und rufen durch Ausfall dieses wichtigen Zellbestandteiles oder durch das Freimachen der Lecithinzerfallsprodukte weitere Folgen hervor, die dazu beitragen, schließlich das Bild der spezifischen Gewebsveränderung herbeizuführen.

Ausgehend von den beiden neu gefundenen Tatsachen, daß Lecithin durch Bestrahlung verändert wird, und verändertes Lecithin die Strahlenwirkung an der Haut nachzuahmen vermag, untersuchte Werner, wie weit es möglich

wäre, unbestrahltes und bestrahltes Lecithin zur Sensibilisierung bestimmter Gewebspartien zunächst der Haut gegen die Röntgenstrahlen zu benutzen (12). Gewöhnliches Lecithin in 10 proz. Lösung (Werner benutzte stets Aufschwemmungen in physiologischer Kochsalzlösung, da sich das Lecithin hierin am besten verteilt) beeinflußte normales Gewebe gar nicht; erst nach langer, mindestens 12 bis 16stündiger Bestrahlung kam es „zu einer mit der Bestrahlungsdauer und Kapselstärke rasch wachsenden Verstärkung der Gesamtwirkung, zu früherem Eintritt, schnellerem Verlauf, größerer Intensität, vermehrtem Umfang und tieferem Eindringen des Gewebszerfalles". Gewebe, das vorher bestrahlt war, reagierte nur auf Injektionen weniger konzentrierter (1—2 proz.) Lösungen (8c). Die Ursache dieser paradox klingenden Tatsache liegt darin, daß das Lecithin in stärkeren Verdünnungen in zarteren Flocken ausgefällt und leichter angegriffen wird, während die gröberen Ausfällungen der konzentrierten Lösungen sich gegen die umgebenden Einflüsse widerstandsfähiger erweisen.

Aktiviertes Lecithin gestattet, in 1—10 proz. Aufschwemmung injiziert, eine Abkürzung der langen Bestrahlungsdauer (12), und zwar um so mehr, je stärker es vorher verändert worden ist; nach genügender Zersetzung verstärkt es auch die kleinsten Strahlendosen. Bei wiederholter Injektion gilt vom Lecithin wie von all den unten noch näher zu besprechenden Sensibilisatoren, die gleichzeitig Imitatoren der Strahlenwirkung sind — 1—2 proz. wäßriges und 1—2 proz. salzsaures Cholin und stark verdünnte Säuren [Salzsäure und Alkalien (KOH)] —, daß man mit Rücksicht auf den Effekt die Größen der Dosen und der Intervalle zwischen den einzelnen Einspritzungen sehr beachten muß; nur große Mengen, in kleinen Zwischenzeiten appliziert, rufen eine Erhöhung der Empfindlichkeit hervor, das umgekehrte Verhältnis dagegen eine Herabsetzung derselben, eine relative Immunität (8d).

Nach der Entdeckung der Möglichkeit, die biologische Strahlenwirkung gewissermaßen chemisch zu imitieren, war

die nächste Frage, ob sich jene Aktivierung des Lecithins nicht auch auf andere Weise als nur durch Radiumbestrahlung erzielen ließe, ob nicht auch andere Stoffe als das bestrahlte Lecithin imstande wären, die gleiche Wirkung zu erzielen.

Wie schon einmal kurz berührt, war es Werner und ebenso auch Exner (13) gelungen, durch die den Radiumstrahlen wesensverwandten Röntgenstrahlen die Labilisierung des Lecithins zu erreichen. Werner (10) bestrahlte dazu das Lecithin innerhalb von 8 Tagen, je 20—30 Minuten täglich, in einem sterilen Glasgefäß und verbrauchte dabei im ganzen 60 Holzknecht-Dosimetereinheiten. Exner sah nach intracutaner Injektion an Ratten nach 6 Tagen die typischen Radiumwirkungen, Haarausfall und Bildung eines flachen, mit Borsten belegten Ulcus, das sich später noch vertiefte. Eine gleiche Wirkung konnte er nach Sterilisation des bestrahlten Lecithins durch Kochen beobachten, doch nicht mit unbestrahltem Lecithin. Auch Hoffmann und Schultz (14) konnten auf diesem Wege Lecithin wirksam machen, machten aber dabei die Erfahrung, daß verschiedene Lecithinarten recht verschiedene Resultate gaben; ganz frisches Lecithin blieb auch nach sehr starker Bestrahlung (ca. 8mal 24H.) zunächst völlig wirkungslos und rief erst, wenn es einige Wochen nach der Bestrahlung injiziert wurde, Haarausfall, nach weiteren 8 Tagen Ulcusbildung hervor, während sehr altes Lecithin gleich anfangs nach etwa $^1/_5$ der erst angewandten Dosis (ca. 40 H.) sich als stark wirksam erwies. Demnach scheint also Lecithin je nach Alter und Reinheit verschieden angegriffen zu werden und ältere in Zersetzung begriffene Präparate intensiver zu reagieren. Wie auch Werner schon ausgesprochen hatte (9), würde demnach durch Luftzutritt und vor allem durch längere Einwirkung des Tageslichtes eine relative Aktivierung, gewissermaßen eine Labilisierung gegenüber den Röntgenstrahlen, bewirkt werden können, wie sie gegenüber den fettspaltenden Fermenten und Pankreatin von Stassano und Billon (15) gefunden wurde.

Daß bei dem Aktivierungsvorgang der Sauerstoff tatsächlich eine gewisse, wenn auch nicht die einzige Rolle zu spielen scheint, geht daraus hervor, daß auch durch Wasserstoffsuperoxyd das Lecithin beeinflußt wird und äußerlich sichtbar, wenn auch nicht in gleicher Weise verändert, so doch abgeblaßt wird. Schlachta (16) beobachtete daher auch ein im Tierversuch deutlich positives Resultat mit Lecithin, das er, zu 20 Proz. in einer 2 proz. Wasserstoffsuperoxydlösung verrieben, 4 Tage lang der Zimmertemperatur ausgesetzt hatte. Auch hatte Schwarz (1) mitgeteilt, daß die von ihm beobachteten Veränderungen am Eidotter nach Radiumbestrahlung in einer Wasserstoffatmosphäre anders als bei Sauerstoffgegenwart ausgefallen sei, insofern, als sich der widerliche Geschmack nach zersetztem Lecithin nicht bemerkbar gemacht hätte. Daß aber Röntgen- und Radiumstrahlen an sich oxydierend wirken, stand nach Versuchen von Hardy und Willcock (17) fest, die beobachteten, daß sich Jodoformkollodium unter Röntgen- und Radiumstrahlen bei Gegenwart von Sauerstoff oxydierte.

Schließlich erbrachte Schlachta den direkten Nachweis der Wichtigkeit des Sauerstoffes zum Zustandekommen der Lecithinaktivierung durch Radium- und Röntgenstrahlen in der Beobachtung, daß in sauerstofffreier Atmosphäre bestrahltes Lecithin keine Imitation der Strahlenwirkung nach sich zog (18). Er brachte eine 10 proz. wäßrige Lecithinaufschwemmung in einem bis auf 8 mm Druck evakuierten Gefäße aus bleifreiem Glase während zirka $5^3/_4$ Stunden unter Röntgenstrahlen; die Farbenveränderung war nur minimal; im Gegensatz zu dem unter Sauerstoffgegenwart bestrahltem Lecithin trat nach intrakutaner Injektion am Meerschweinchen eine Wirkung nicht auf.

Es wäre indessen falsch, anzunehmen, daß es sich bei dem ganzen Aktivierungsvorgang lediglich um einen Oxydationsprozeß handelte; das geht schon daraus hervor, daß bestrahltes und oxydiertes Lecithin ganz verschiedenes Äußere haben (8 b).

In Konsequenz der Tatsachen, nach denen sich die Wichtigkeit der Sauerstoffgegenwart für die Aktivierung unumgänglich notwendig erwies, kamen Werner und Schlachta getrennt voneinander auf den Gedanken, das Lecithin auch durch direkte Ozonisierung zu aktivieren. Sie erreichten ihr Ziel mit Hilfe verschiedener Apparate. Werner (19) benutzte zur Ozonisierung einen kleinen Apparat, den er in der Münchner medizinischen Wochenschrift 1905, Nr. 15, genauer schildert. Ein luftdicht verschlossenes Glasgefäß ist durch zwei im Boden und im verschiebbaren Deckel angebrachte Elektroden mit dem Induktor des Röntgenapparates in Verbindung gebracht. Ein durch Verschiebung des Deckels in einer Länge zwischen 20 und 55 cm zu variierender elektrischer Funken erzeugt das Ozon, das durch eine Wasserluftpumpe durch die in einer angeschlossenen U-förmigen Röhre befindliche zu ozonisierende Flüssigkeit hindurchgesaugt wird. — Schlachta (16) benutzte einen Ozonisator, der auf dem Prinzip der stillen elektrischen Entladung beruhte. Das ausströmende Ozon leitete er durch ein Glasrohr in je 6 bis 10 ccm einer 5-, 10- und 20 proz. mit Aqua dest. ster. hergestellten Lecithinaufschwemmung auf eine Dauer von 30—170 Minuten. Er beobachtete dabei zuerst Blasenentwicklung, die allmählich gegen Ende des Prozesses nachließ. Nach einer halben Stunde war die Aufschwemmung dickflüssiger und fadenziehend geworden, nicht gebräunt, sondern von blasser Farbe und zeigte in einem Fall schon nach der achten Minute nach dem Beginn der Ozonisierung — einen deutlich stechenden Geruch, der an Aldehyde erinnerte. Da dies Lecithin so ganz andere Eigenschaften wie das durch Strahlen behandelte aufwies, sprach Schlachta die Vermutung aus (16), daß sich bei der Ozonisierung nicht der gleiche Körper gebildet hätte wie nach Strahlenbehandlung, sondern Cholin: doch konnte er einen sicheren Beweis seiner Ansicht nicht erbringen, da das chemisch nachzuweisende Cholin sich auch während der zum Nachweis notwendigen Manipulationen hatte

bilden können. Der physiologische Effekt mit dem so gewonnenen Ozonisierungsprodukt war der, daß nach viertelstündiger Sterilisation im Wasserbade die Injektion von 1 ccm in die Bauchhaut von Meerschweinchen nach durchschnittlich 8 Tagen Ulcusbildung erzielte und Haarausfall, der über den ursprünglichen Herd hinausging. Bei der nach etwa 3 Wochen erfolgenden Heilung trat der Haarwuchs im Bereich der Narbe erst 10 Tage später und nur sehr spärlich ein.

Eine weitere Art der Lecithinaktivierung, und zwar ebenfalls unter dem Einflusse des Sauerstoffes, gelang Schlachta mit Hilfe des Eosins (ebenda). Die photodynamische Wirkung dieses fluorescierenden Stoffes, dessen zerstörenden Einfluß bei Gegenwart von Licht auf Infusorien (Paramecien) Raab und Tappeiner (20), auf Toxine (Diphtherie- und Tetanustoxine) Jodlbauer und Tappeiner (21), bei Gegenwart von X-Strahlen aufs Gewebe Kothe (22) feststellen konnten, liegt nach der Ansicht dieser Autoren und Straubs (23) in Oxydationsprozessen; dieselben sind auch die Ursache seiner gewebssensibilisierenden Eigenschaft gegenüber den Röntgenstrahlen nach intracutaner Injektion (8e, 9, 12). Diese Fähigkeit zu oxydieren wollte Schlachta ausnützen; er setzte zu einer mit Aqua dest. ster. hergestellten 20 proz. Lecithinauflösung in einer durch einen Wattepfropf leicht zu verschließenden Eprouvette sterile wäßrige Eosinlösung bis zur kräftigen Rotfärbung zu; diese Mischung ließ er 10 Tage lang am Tageslichte, und zwar zur Ausschaltung eventueller Wärmeeinwirkung in kaltem Wasser stehen. Allmählich entfärbte sich die Flüssigkeit. Intracutane Injektion an Ratten und Mäusen erwies sich als wirksam. Allerdings spricht Schlachta gleich die Vermutung aus, daß die Lecithinveränderung auch die Folge einer reinen Lichtwirkung sein könne.

Endlich gibt Werner (19) noch eine Methode an, mit Salzsäurepepsin das Lecithin in der spezifischen Weise zu verändern. Er schlug dazu folgenden Weg ein: „Lecithin

bleibt längere Zeit (mindestens 1—2 Wochen) in einer Salzsäurepepsinlösung von erprobter verdauender Kraft fein verteilt stehen. Die Mischung wird nachher durch Kalilauge oder basische Cholinlösung neutralisiert, um so das Pepsinferment seiner besonderen Eigenwirkung zu berauben. Ein derart vorbehandeltes Lecithin erwies sich als ungefähr ebenso aktiv wie nach längerer Bestrahlung."

Alle Veränderungen, die nach Injektion des auf diese verschiedenen Arten labilisierten und aktivierten Lecithins an der Haut zur Beobachtung gekommen waren, zeigten immer wieder das gleiche Bild: Nach einer Latenzzeit traten unter Schuppung und Bläschenbildung Haarausfall und Gewebsveränderung ein, die sich langsam zu Nekrosen umwandelten; der Prozeß griff in beschränktem Maße auf die Umgebung über und heilte schließlich langsam unter Bildung pigmentarmer Narben ab; es wurden also alle Characteristica der Strahlenwirkung und daneben auch das entsprechende histologische Bild in unverkennbarer Weise wiederholt. Es mußte demnach eine gemeinsame Eigenschaft in den Fähigkeiten der Strahlen und des Lecithinmoleküls oder eines seiner Bestandteile geben, die es ermöglichte, den Gewebsprozeß gerade in dieser spezifischen Weise weiterzuführen. Werner sprach zuerst (19) die Idee aus, daß der springende Punkt bei all diesen Prozessen die Gegenwart von Sauerstoffüberträgern wäre. Denn er hatte gefunden, daß das durch die Ozonisierung frisch aktivierte Lecithin sich als ein derartiger Stoff erwies (Guajactinktur wurde gebläut) und mit dem allmählich eintretenden Verlust dieser Eigenschaft auch seine imitierende Fähigkeit verlor. Die Einbringung von Sauerstoffüberträgern ins Gewebe, sei es nun durch Injektion, sei es durch Erzeugung dieser Eigenschaft an präexistenten Zellbestandteilen durch die ozonisierende Fähigkeit der Strahlen, sollte der Berührungspunkt zweier so verschiedenen Behandlungsmethoden sein, die doch zu den gleichen Wirkungen führten.

Bestärkt wurde er in seiner Ansicht dadurch, daß sich die Stoffe, mit denen es auf Grund weiterer Versuche gelang, ebenfalls eine Imitation der Strahlenwirkung hervorzurufen, als Sauerstoffüberträger erwiesen.

Terpentinöl (19), das nach Injektion in die Haut eine heftige Entzündung mit starker Eiteransammlung und Nekrose herbeiführt, verliert nach energischer $1^1/_2$—2 stündiger Ozonisierung in konzentriertem Zustande, in stärkeren Verdünnungen (Werner gibt für seine Versuche eine 10 proz. Mischung mit Olivenöl an) diese stürmische Wirkung und erzeugt, allerdings nach relativ kurzer Latenzzeit, den oben beschriebenen Effekt der Radiumstrahlen. Das gleiche Bild erhielt Schlachta (18) nach intracutaner Injektion von stark verdünnten Säuren und Alkalien; nach kurzer Latenzzeit trat Haarausfall und Nekrose ein. Schlachta äußerte daher den Gedanken, daß in den ganzen Veränderungen sich nur die Wirkung einer Ätzung äußere. Doch weist Werner auf den Schadeschen Zuckerversuch (24) hin, in dessen Ablauf sich verdünnte Alkalien und Säuren als heftige Oxydatoren erwiesen, so daß die hier betrachtete Wirkung wohl auch nur auf diese letztere Eigenschaft zurückzuführen ist.

Werner (19) konnte auch Cholestearin durch Bestrahlung und Ozonisierung wirksam machen. Nur traten hierbei die allgemein entzündungserregenden Eigenschaften sehr stark hervor. — Ölsäure rief in den ersten Versuchen desselben Autors nach intracutaner Injektion im bestrahlten und unbestrahlten Zustande zunächst ebenfalls heftige Entzündung mit starkem Ödem hervor, der erst nach 3 Wochen eine ziemlich typische Epidermisnekrose mit Haarausfall folgte. Nach einer späteren, nicht näher detaillierten Angabe (8 f) konnte er indessen, vor allem nach intensiver Bestrahlung oder Oxydation der Ölsäure, mit dieser ebenso wie mit dem bestrahlten oder oxydierten Lecithin nach 2—3 wöchiger Latenzzeit schwache Entzündungserscheinungen unter dem typischen Verlaufe einer Strahlenaffektion erzeugen.

Als Sauerstoffüberträger erwies sich schließlich auch das Cholin, ein Zerfallsprodukt des Lecithins, das Werner neben anderen Lecithinbestandteilen auf seine Imitationsfähigkeit untersuchte, in der Vermutung, daß die wunderbare Wirkung des Gesamtsmoleküls vielleicht von dieser oder jener Komponente abhinge (10). Während sich Trimethylamin und Stearinsäure nur als entzündungserregend erwiesen, ergaben die Untersuchungen der Glycerin-Phosphorsäure und vor allem des Cholins ein positives Resultat. Aber nur das frisch bereitete Cholin rief eine der Strahlenwirkung ähnliche Gewebsalteration hervor. Wie älteres bestrahltes Lecithin verlor es allmählich mit seiner Oxydationsfähigkeit seine spezifische Wirksamkeit (19). Diese Tatsache beobachteten neben Werner auch Exner und Zdarek (25), Schlachta (16), Hoffmann und Schulz (26).

Alle Oxydatoren, wie z. B. vorbestrahltes Eosin, erwiesen sich nicht als Imitatoren; deshalb suchte Werner zunächst in der Eigenschaft des Lecithins, die Lipoide der Zelle zu lösen, den besonderen Grund seines Imitationsvermögens (12), doch zeigte das lipoidlösende Chloroformeosin die Strahlenwirkung nicht.

Mochte also zur Erzielung der besonderen Wirkung der Strahlen die Fähigkeit einzelner Stoffe, als Sauerstoffüberträger zu fungieren, von Nutzen sein, so mußte hiernach doch noch eine andersartige, ganz spezifische Eigenschaft der reagierenden Substanzen, sei es nun nach ihrer Bestrahlung im Gewebe, sei es nach Veränderung extra corpus und dann erfolgender Injektion, mitspielen, die die autolyseähnlich ablaufenden Prozesse entweder in Gang brachte oder unterhielt. Werner glaubte einen neuen Anhaltspunkt in der Tatsache der sogenannten Photoaktivität gefunden zu haben, die das Gewebe nach Radiumbestrahlung und nach Einbringung von Imitatoren zeigte, und die sich an der Beeinflussung der photographischen Platte durch das behandelte Gewebe erkennen ließ.

Ehe wir aber auf diese sehr interessanten Erklärungsversuche der Strahlenwirkung näher eingehen, haben wir

noch die Resultate zu erwähnen, die die nähere Erforschung des Cholins zeitigten, da diese auf die ganze Frage neues Licht warfen.

Das wichtigste Resultat der Cholinforschung sowohl für die Theorie der Strahlenwirkung als auch für die sich aus ihm entwickelnde Anwendung in der Therapie ist, daß diese Substanz nicht nur wie die bisher genannten anderen Imitatoren nach intracutaner Applikation eine lokale Hautveränderung hervorruft, sondern die verschiedensten Organe in derselben Weise wie Röntgen- und Radiumstrahlen beeinflußt, sei es, daß sie direkt in die betreffenden Organe injiziert wird oder nach subcutaner Injektion am Orte der Wahl ihre Wirkung entfaltet.

Allerdings scheint eine gewisse Fernwirkung auch dem bestrahlten Lecithin möglich zu sein, denn Werner teilt mit (10), daß durch multiple Injektionen ganz kleiner Quantitäten vorbestrahlten Lecithins an Stellen, von denen aus eine rasche Aufsaugung stattfinden kann, z. B. im lockeren Bindegewebe unter leicht verschieblicher Haut, sich eine bedeutende Menge Lecithin ohne jede wahrnehmbare lokale Reaktion applizieren lasse und eine allgemeine Strahlenwirkung auf den Organismus hervorriefe; indessen führt er wie auch die anderen Autoren nähere Einzelheiten dieser Allgemeinwirkung nirgends an, außer der Mitteilung, daß sich Lecithin bei subcutaner und intravenöser Injektion als Blutgift gezeigt habe (10). Nach intravenöser Injektion von 8—10 g einer 10proz. Lecithin-Kochsalzaufschwemmung ging ein mittelkräftiges Kaninchen in 1—2 Tagen ein; subcutan riefen Injektionen von 12—16 g der gleichen Lösung denselben Effekt hervor.

In derselben Arbeit hatte Werner bei Gelegenheit der Untersuchung der Zerfallsprodukte des Lecithins beobachtet, das Cholin intracutan die Fähigkeit besitzt, Blasen zu bilden und Gewebe zu verflüssigen; dies äußert sich bei hohen Konzentrationen weit stärker, als es dem bekannten Bestrahlungseffekte entspricht. Daraufhin stellten Exner und Zdarek die ersten Tierversuche mit Cholin an der Haut von Ratten

an (25): sie injizierten 2 ccm einer 1,5 proz. Cholinlösung intracutan und bemerkten nach 3 Tagen einen beginnenden Haarausfall, nach weiteren 3 Tagen ein schweres Hautulcus.

Schon längere Zeit war die Radiologie auf die Wirkungen hingewiesen worden, die die Röntgen- und Radiumstrahlen an inneren Organen, speziell an den leicht angreifbaren Geweben des Hoden und der blutbildenden Organe hervorrufen. Die grundlegenden Arbeiten über die Wirkung auf den Hoden waren die von Albers-Schönberg (27), die von Heineke (28) über die Veränderungen der Milz und blutbildenden Organe.

Albers-Schönberg hatte an Kaninchen und Meerschweinchen nach 195 Minuten langer Bestrahlung Oligo- bis Nekrospermie, nach 377 Minuten langer Röntgenwirkung totale Azoospermie gefunden, wie er dies durch den Erfolg späterer Deckungen (der Impetus coeundi war vollständig erhalten geblieben) und histologische Untersuchungen beweisen konnte. Frieben (29) bestätigte diesen Befund und fand eine Degeneration der spezifischen Zellen ohne Bindegewebsreaktion. Makroskopisch waren die bestrahlten Hoden verkleinert.

Analog waren die Wirkungen auf den Hoden, die Thaler (30) mit Radiumstrahlen hervorrief; er beobachtete eine progrediente Degeneration des samenbildenden Epithels, die an denjenigen Partien, auf die die Strahlen am intensivsten hatten einwirken können, zur Nekrose mit nachfolgender Verkalkung des Kanälcheninhalts geführt hatte. Nur die Sertolischen Zellen waren erhalten geblieben, doch schreibt der Autor diesem Befund keine spezifische Bedeutung zu, da er auch bei seniler Atrophie, Kryptorchismus und Allgemeinerkrankungen zu sehen ist. Das interstitielle Bindegewebe zeigte auffallend geringe Veränderungen, vorübergehende Durchtränkung und ganz geringe Infiltration mit eosinophilen polynucleären, späterhin nur mononucleären Zellen. Die Gefäße des Interstitiums waren auch zwischen Querschnitten total nekrotischer und verkalkter Kanälchen vollständig unverändert geblieben.

Makroskopisch stellte sich schon nach 2stündiger Bestrahlung eine langsam zunehmende Gewichts- und Volumsabnahme des Organs ein, die am 70. Tage eine Verkleinerung um die Hälfte der ursprünglichen Größe herbeigeführt hatte.

Heineke hatte auf Grund einer Arbeit von London (31), der durch Radiumbestrahlung von Mäusen den Tod der Tiere herbeiführen konnte, denselben Effekt an Mäusen und Meerschweinchen durch Röntgenbestrahlung erzielt und dabei mikroskopisch Milzveränderungen gefunden (32), neben denen er nach neuen sorgfältigsten Nachforschungen (28) auch eine elektive Beeinflussung des gesamten lymphoiden Gewebes feststellte. Diese elektive und spezifische Wirkung dokumentierte sich in dem vollständigen Fehlen einer Latenzzeit, sehr stürmischem Ablauf und kurzer Nachwirkung, d. h. baldiger Regeneration des zerstörten Gewebes. Nach kurzer Bestrahlung sah er bereits in der 3. Stunde danach einen plötzlich und gleichzeitig einsetzenden Schwund des lymphoiden Gewebes in Milz, Lymphdrüsen und Darmfollikeln eintreten, der bereits innerhalb von 24 Stunden zu fast vollständigem Untergange des Gewebes führte. Als Minimum der wirksamen Bestrahlung stellte er eine Zeit von 2 Stunden fest, nach der nach 15 Stunden bei einem Meerschweinchen von 215 Gramm die genannten Veränderungen eintraten. Die Regeneration setzte bereits in der ersten Woche wieder ein und war nach 4—6 Wochen beendet.

Auch am Knochenmark, dort aber erst nach intensiverer Bestrahlung, war je nachdem nach 2—3 Tagen der Untergang zahlreicher polynucleärer Leucozyten und eosinephiler Zellen erkennbar; auch zerfielen rote Blutkörperchen massenweise und bildeten wohl so die Ursache einer makroskopisch schon auffallenden, besonders stark bei Mäusen sichtbaren Pigmentierung der Milz und der Lymphdrüsensinus. Auch hier trat eine Gewebsregeneration schneller ein, als es an der Haut nach Röntgenschädigung zu beobachten zu sein pflegt. Makroskopisch war die Milz ver-

kleinert, dunkelbraun verfärbt, das Knochenmark prall mit Blut gefüllt.

Diesen Erfahrungen mit den Röntgen- und Radiumstrahlen entsprachen im allgemeinen und wesentlichen folgende Beobachtungen unter dem Einfluß des Cholins.

Nach Injektion von 0,3 ccm einer 1,5 proz. basischen Cholinlösung in Rattenhoden konnten Exner und Zdarek (25) schon nach 6—8 Tagen eine palpatorisch nachweisbare Atrophie des injizierten Hodens sowie eine der Röntgenatrophie entsprechende epitheliale Schädigung ohne eine Veränderung des Stützgewebes hervorrufen. Die Spermatogenese hatte im ganzen Organ aufgehört, nicht nur um die Injektionsstelle herum, in deren nächster Umgebung auch das Stützgewebe nekrotisiert war.

Hoffmann und Schulz (14) hatten zunächst mit Lecithin eine spezifische Beeinflussung des Hodens versucht, aber nicht erreicht; sowohl nach Injektion unbestrahlten wie bestrahlten Lecithins stellten sich Nekrose und Atrophie der Hodenkanälchen ein, gleichzeitig aber auch eine schwere interstitielle Nekrose. Sie wiederholten darauf die Versuche mit Cholin (26). Es zeigte sich auch hier eine im Vergleich mit den Veränderungen nach Radiumstrahlen, wie sie Thaler (30) beschrieben hatte, sehr auffällige Ähnlichkeit des Befundes, eine Schädigung der spezifischen Elemente des Hodens, ohne bedeutende Infiltration des Zwischengewebes. Die Veränderungen des Epithels selbst waren keine spezifischen (Abstoßung der Spermatiden und Spermatogonien und Konfluenz der Spermatiden zu riesenzellenähnlichen Gebilden mit strukturlosen, bläschenförmigen Kernen). „Die Injektion erfolgte percutan in das Parenchym des Testikels, der zweite (übrigens stets unveränderte) diente als Kontrollorgan. Die Dosis betrug $^1/_2$ ccm einer $^1/_2$—2 proz. basischen Cholinlösung in physiologischer Kochsalzlösung.“ Die Hoden wurden nach verschieden langer Zeit entfernt und untersucht. Dabei zeigte sich an der Injektionsstelle nach 2 Tagen Nekrose, in der Umgebung nekrotische Kanälchen,

dazwischen normales Zwischengewebe. In den ersten Tagen waren in der Peripherie noch einige normale Kanälchen zu sehen; nach 7 Tagen fanden sich schon Kanälchen, die „fast nurmehr einen Saum aus den Sertolischen Zellen bestehend enthielten". Später waren alle anfangs nekrotischen Kanälchen verkalkt. Erst nach 5 Wochen zeigte sich stellenweise eine geringe Vermehrung des interstitiellen Gewebes.

Durch lokale Injektionen an Kaninchenhoden konnte auch Werner (34a) leicht Zerstörung der Spermatozoen und Schädigung der Keimzellen herbeiführen; indessen unterschieden sich doch seine Befunde nach Cholin von den durch Bestrahlung hervorgerufenen Veränderungen durch eine stärkere entzündliche Infiltration. Um letztere möglichst zu vermeiden, versuchte Werner durch subcutane Cholininjektionen vom Ort der Wahl aus eine entsprechende Beeinflussung des Hodens zu erzielen; er benutzte dazu zunächst größere Dosen, 3—4mal wöchentlich je 20 ccm einer 5 proz. wäßrigen Lösung. Bei dem einen überlebenden von 10 Kaninchen fand er denn auch bei der nach 8 Wochen stattfindenden Obduktion schwere Degenerationserscheinungen an den Hodenepithelien unter Erhaltung des Stützgewebes und ohne stärkere entzündliche Reaktion, außerdem eine fast völlige Aspermie. 7 Tiere waren aber infolge von Vergiftung an Neurin, in das das Cholin teilweise übergegangen war, nach 3—5 Wochen zugrunde gegangen. Bei diesen war der größte Teil der Hoden-Substanz noch gut erhalten, die Epithelien waren nur herdweise degeneriert; Spermatozoen waren allerdings deutlich vermindert und von den erhaltenen viele verkümmert. Die 2 übrigen Tiere hatte er nach den schlechten Erfahrungen mit den anderen nach 4 Wochen mit nur 5—10 ccm der 5 proz. Lösung weiterbehandelt. Sie blieben leben, doch waren bei der Obduktion die Veränderungen weniger charakteristisch als bei dem zuerst erwähnten Kaninchen.

In ihrer bereits erwähnten Arbeit teilten Hoffmann und Schulz (14) noch Beobachtungen mit, die sie an

Rattenmilzen hatten machen können. Sie hatten $^1/_3$ ccm einer 1 proz. und 1 ccm einer 2 proz. basischen Cholinlösung nach Laparotomie in das Parenchym der Milzen injiziert, die nach verschiedener Anzahl von Tagen zur histologischen Untersuchung gelangten. Dabei war eine Affektion nur in den Partien zu beobachten, die mit der Cholinlösung in direkte Berührung gekommen waren. Dort erfolgte nach Einschmelzung der Pulpa Schwund der Follikel, der sich aber im Gegensatz zu den Heinekeschen Beobachtungen von der Peripherie her vollzog, so daß die Follikelzentren am längsten persistierten; die Trabecel blieben unverändert. Das zerstörte Gewebe war schon nach 10 Tagen durch ausgesprochenes Narbengewebe ersetzt.

Eine Veränderung der Milz und speziell des lymphatischen Gewebes, wie es hier unter direkter Berührung mit dem wirksamen Körper zustande gekommen war, gelang ebenso indirekt nach Injektion am Orte der Wahl als elektive Fernwirkung auf das wie der Hoden offenbar besonders cholinempfindliche Gewebe. Exner und Sywek (35) gingen bei ihren Versuchen von dem Wunsche aus, alle Fehlerquellen, die sich bei der Injektion an der Haut durch die sekundäre Infektion der sich bildenden Ulzerationen oder auch bei direkter Applikation in die Organe durch die mechanische Schädigung beim Einstechen, durch vermehrte Spannung und Flüssigkeitsdurchtränkung des infiltrierten Gewebes ergeben können, zu vermeiden. Sie injizierten deshalb teils intraperitoneal in das Cavum peritonei oder setzten nach Anlegung einer kleinen Laparotomiewunde und Hervorziehen einer Dünndarmschlinge eine Cholinquaddel zwischen die beiden Blätter des Mesenteriums. Bei der ersten Art der Applikation bei Kaninchen benutzten sie bis zu 38 ccm einer 2 proz. Cholinlösung, die sie in mehreren Portionen beibrachten; die Tiere blieben auch bei den großen Dosen bei vollständigem Wohlbefinden; nach 21—31 Tagen wurden sie getötet und obduziert. Während die übrigen parenchymatösen Organe keinen besonderen Befund darboten, war die Milz in ihren

beiden Durchmessern auf die Hälfte verkleinert und zeigte subkapsuläre kleine Blutungsherde. Die Rindenschicht der mesenterialen Lymphdrüsen war verschmälert, die Follikelgrenzen verwischt und die Sinus erweitert, die bindegewebigen Teile aber auch hier unverändert. Auch nach Cholininjektionen in die Muskulatur des Vorderarmes und Unterschenkels konnten sie ohne eine lokale Reaktion dieselben Veränderungen an den regionären Lymphdrüsen wie an den mesenterialen Drüsen sehen.

Ebenso wie Heineke unter der Einwirkung der Röntgenstrahlung eine Abnahme der Leukocyten parallelgehend den schweren Veränderungen der blutbildenden Organe beobachtet hatte, konnten auch Exner und Sywek nach Cholin von einer bedeutenden, allerdings nur kurze Zeit anhaltenden Leukopenie berichten. Wir kommen damit auf die Veränderungen des Blutbildes zu sprechen und werden auch hier eine weitgehende Analogie der Wirkung der Strahlen und des Cholins festzustellen Gelegenheit haben. Eingehende Forschungen über die Blutveränderungen nach Röntgenstrahlen haben Helber und Linser (36), nach ihnen Benjamin, von Reuß, Sluka und Schwarz (37) veröffentlicht. Der Hauptbefund, den alle diese Autoren machen konnten, war eine Gesamtabnahme der weißen Blutkörperchen. Diese führte nach den Untersuchungen von Helber und Linser an dem Blut von Ratten, Kaninchen und Hunden je nach Größe der Tiere früher oder später, bei Ratten in 5—10, bei Kaninchen nach 70—100 Röntgenstunden, zu Aleukocytose oder doch schwerer Leukopenie; trotz weiterer Bestrahlung erfolgte allmählich unter Schwankungen ein Wiederanstieg der Leukocytenanzahl, und nach Aufhören der Bestrahlung kehrte das Blutbild allmählich zur Norm zurück. Auch im Stadium vollständiger Aleukocytose blieb das Befinden der Tiere vollständig ungestört. Die Bestrahlung wurde täglich mehrere Stunden hintereinander durchgeführt und das Blutbild alle 2 4 Tage, nach je 20 – 40 Röntgenstunden, registriert. Anfangs trat eine rapide Abnahme

der Lymphocyten und daher ein prozentuelles Ansteigen der polynucleären Leukocytenanzahl, eine Hyperleukocytose, auf, die allmählich einer Leukopenie unter Verschwinden auch der polynucleären Leukocyten bis zur Aleukocytose Platz machte. Dabei zeigten die weißen Blutelemente Degenerationserscheinungen, die Kerne der Leukocyten und Lymphocyten waren blaß und zerfielen.

Die von diesen Autoren beobachtete anfängliche Hyperleukocytose ist nach Benjamin, v. Reuß, Sluka und Schwarz, die sie beim Kaninchen nach einmaliger 2- bis 3stündiger Applikation von 20—30 H. schon 2 Stunden nach der Bestrahlung sehen konnten, nicht nur als ein prozentuelles Überwiegen der polynucleären Leukocyten, sondern als ein neben der Lymphopenie einhergehender absoluter Anstieg der Zahl dieser Zellen im kreisenden Blute zu betrachten, als eine Leukocytenausschwemmung oder, besser gesagt, eine „Röntgenisierungsleukocytose"; denn die Autoren fassen sie als eine biologische Reaktion auf einen durch die Röntgenstrahlen im Blute erzeugten leukotaktischen Stoff auf. Dieser Stoff scheint das Cholin zu sein: es konnte sicher im Blute nach Röntgenbestrahlung nachgewiesen werden: sein Auftreten fällt auch zeitlich mit dem der Hyperleukocytose zusammen. Keinesfalls ist es mit dem von Helber und Linser postulierten Leukotoxin, dessen Vorhandensein Benjamin, v. Reuß, Sluka und Schwarz auf Grund ihrer Experimente überhaupt bestreiten, zu identifizieren; dieses sollte die Ursache der auf die Hyperleukocytose folgenden Leukopenie durch Zerstörung der weißen Blutkörperchen sein; das Cholin tritt aber in sehr kleinen Dosen und zeitlich weit vor der Leukopenie auf und verschwindet bei seiner Labilität auch leicht wieder. — Da sich im normalen Blute Cholin sicher nicht findet, muß es unter der Röntgenwirkung erst abgespaltet worden sein, und zwar wahrscheinlich aus dem Lecithin. Exner und Zdarek (25) hatten schon aus Lecithinum ovo (Merck) Cholin isolieren können, aus bestrahltem Lecithin dagegen in beträchtlich größerer Menge (0,0679 zu 0,0410).

Daß es unter Röntgenbestrahlung im Körper entstehen kann, beweisen 2 Versuche (37), bei denen die bestrahlte Gehirnhemisphäre von Kaninchen gegen die unbestrahlte Differenzen im Cholingehalt zugunsten der bestrahlten Seite darbot.

Es ist sehr interessant, mit allen diesen Blutbefunden nach Röntgenbestrahlung das Blutbild zu vergleichen, das Werner nach Cholininjektion erhielt (38). Er verwendete zu seinen Untersuchungen an Kaninchen 5 proz. wäßrige Cholinlösung, die er subcutan am Rücken je nach der Menge (5—15 ccm) an einer oder zwecks leichterer Resorption an zwei Stellen applizierte. Es trat wie nach längeren Röntgenbestrahlungen, wohl infolge der raschen und massenhaften Resorption der wirksamen Substanz, eine rapide und sehr beträchtliche Abnahme der Leukocyten ein, die fast gesetzmäßig nach 4—5 Stunden ihren Höhepunkt erreicht hatte, um einem starken, bisweilen über die Anfangszahl hinausgehenden Anstieg Platz zu machen, dem abermals ein nach 4—5 Stunden maximaler Abstieg folgte, bis das Blutbild unter Schwankungen um die Norm sich wieder seiner ursprünglichen Leukocytenanzahl näherte. Nach wiederholten größeren Dosen zeigte sich nach dem primären Abfall eine vermehrte Tendenz zur Hyperleukocytose und „die entschiedene Neigung zu großen rhythmischen Schwankungen". Da Werner auch Degenerations- und Zerfallserscheinungen und trotz hoher Cholindosen und starker Leukopenie ausgezeichnetes subjektives Befinden der Tiere beobachtete, waren die als charakteristisch für die Röntgenwirkung aufgestellten Symptome im wesentlichen tatsächlich durch Cholin nachgeahmt worden. Durch Schlachta (16) auf die Möglichkeit hingewiesen, daß das Typische der Strahlenimitation in der Alkalescenz der zur Verwendung gelangten Substanzen läge [wogegen übrigens in den Exner-Sywekschen Versuchen (35) das Fehlen jeder lokalen Ätzwirkung am Peritoneum neben den typischen Veränderungen der Lymphdrüsen spricht] injizierte Werner auch 5 proz. Kalilauge in Konzentration von 10 mal

höherer Alkalescenz, als die benutzte Cholinlösung aufzuweisen hatte; die Leukocytenzahl wurde nicht in der typischen Weise beeinflußt.

Endlich hat Szécsi (39) neben basischem Cholin einige Cholinsalze, das borsaure und jodbenzoesaure Cholin, teilweise in Kombination mit Röntgenstrahlen und Thorium X, in ihrer Wirkung auf das periphere Blut des Menschen untersucht. Auch hierdurch erzielte er eine der Röntgenwirkung sehr ähnliche Blutveränderung, starke Abnahme der Gesamtleukocytenzahl mit folgendem Wiederanstieg in der 4.—5. Stunde, dem nach abermaliger Abnahme „eine ziemlich lange dauernde generelle Hypoleukocytose folgte". Dabei konstatierte er wie vorher die anderen Autoren eine relative Resistenz der neutrophilen polynucleären Leukocyten im Verhältnis zu den dem Cholin wie den Röntgenstrahlen gegenüber sehr labilen lymphoiden Zellformen, speziell den reiferen Lymphocyten und Monocyten „1—2 Stunden nach der intravenösen Einspritzung tritt eine Lymphopenie ein, die Leukocyten werden erst einige Stunden später beeinflußt, es tritt sogar vorübergehend eine Leukocytose (neutrophile Polynucleose) ein, während die Lymphopenie weiterbesteht". An den roten Blutkörperchen und Blutplättchen konnte Szécsi keine Veränderungen feststellen.

Wie beim Lecithin erhob sich auch bei seinem Spaltungsprodukt die Frage, worauf seine imitierende Fähigkeit eigentlich beruhe; ob sie eine chemische sei oder nach neueren Feststellungen Werners auf biologisch-physiologischer Grundlage beruhe: der Erhöhung der Gewebsphotoaktivität (40). Wir haben schon gestreift, daß die Erzeugung dieser Fähigkeit denjenigen Faktor der Strahlenwirkung bilden sollte, der als gemeinsame Folge einen Schlüssel zum Verständnis der Strahlenwirkung im allgemeinen und ihrer Nachahmungsmöglichkeit mit Hilfe so heterogener Medien bietet.

Werner war auf die Idee, daß die Photoaktivität bei der Strahlen- und Cholinwirkung eine Rolle spielen könne,

durch eine Arbeit Radziszewskys (41) gekommen, der mitgeteilt hatte, daß eine Reihe von organischen Körpern, darunter vor allem die Lecithine und Terpene, bei langsamer Oxydation im alkalischen Medium selbstleuchtend werden. — Unter jenen Umständen langsamer Oxydation im alkalischen Medium befinden sich die Stoffe im menschlichen Körper. Sie weisen infolgedessen schon normalerweise eine schwache Photoaktivität auf. In gesteigertem Maße zeigen sie diese Eigenschaft aber unter dem Einfluß der oxydativ wirkenden Strahlen oder des als Sauerstoffüberträger fungierenden Cholins. Wie bestrahltes Lecithin auf die Gewebsphotoaktivität wirkt, hat Werner leider nicht angegeben; Lecithin selbst erwies sich nach seiner Labilisierung durch Bestrahlung oder Oxydation nicht als photoaktiv, wie ja auch gewöhnliche Cholinlösung nicht photoaktiv ist.

Die Tatsache der Photoaktivitätserzeugung durch Bestrahlung und Cholininjektion verwendete Werner (40) für seine Theorie in dem Sinne, daß unter ihrem Einfluß die autolytischen Fermente aktiviert würden.

Die Wirkung der Injektion von aktiviertem, also labilisiertem und leicht zu oxydierendem Lecithin oder eines anderen Imitators wäre dann so zu verstehen, daß es im alkalischen Gewebe leicht der dort stattfindenden Oxydation unterliegt, selbstleuchtend wird und so die Autolyse in Gang bringt, wobei Cholin infolge der Lecithinzersetzung frei wird, das seinerseits durch weitere Erzeugung von Photoaktivität, sei es des Gewebes (und dort wohl des Zellecithins), sei es des noch unverbrauchten Lecithins, die Wirkung weiterführt, immer im letzten Grunde dadurch, daß autolytische Fermente aktiviert würden. Diese Aktivierung kann indirekt erfolgen oder auch direkt, entsprechend der Angabe von Bergall und Braunstein (Med. Klinik 1905, Nr. 13), daß durch Strahlung, und zwar die α-Strahlen des Radiums, tryptische Fermente aktiviert werden könnten. — Daß die zur Wirkung gelangenden Mittel Sauerstoffüberträger sind, erhöht ihren Einfluß, in-

dem sie gewissermaßen als Sensibilisatoren wirken (wie das Lecithin selbst und die fluorescierenden Stoffe, Eosin, Erythrosin usw.), deren besondere Fähigkeit auch auf der Aufstapelung und Übertragung des aktiven Sauerstoffes beruht.

Die Resultate der weiter unten angegebenen Versuche, auf denen Werner seine Ansicht gründete, sind folgende. Röntgen- und radiumbestrahlte Haut und Tumoren (Sarkom) sowie mit Cholin lokal injizierte Haut zeigten im Stadium beträchtlicher entzündlicher Reaktion ein kräftiges Lichtemissionsvermögen. Danach wäre die Erhöhung der Photoaktivität in gewissem Sinne abhängig von der Höhe der entzündlichen Reaktion, die durch diese Behandlungsweise im Gewebe hervorgerufen werden kann; auch in einer anderen Arbeit (42) deuten Werner und Lichtenberg darauf hin, daß die Wirkung keine unmittelbare ist und durch sekundäre Prozesse entzündlicher Natur erst ausgelöst wird. — Ferner gelang es, nach Injektion von Cholin am Orte der Wahl als Folge einer Fernwirkung ein Melanosarkom nicht nur zu erweichen und einer schnelleren partiellen Resorption zuzuführen, sondern auch deutlich strahlend zu machen. — Nekrotisches und faulendes Tumorgewebe zeigt weder nach lokaler Cholininjektion noch nach Applikation am Orte der Wahl irgendwelche Strahlung. — Dagegen wiesen normales Körper-, unbeeinflußtes Tumor- und myxomatös degeneriertes Gewebe sehr schwache Photoaktivität auf, desgleichen Haut, die mit Krotonöl in den Zustand einer aseptischen Entzündung versetzt war, und eitrig infiltrierte und erweichte Gewebsfetzen, die von infektiös entzündeten Partien stammten. „Die Erhöhung der Gewebsphotoaktivität ist somit ein sowohl der Reaktion der Gewebe auf Strahlenwirkung wie den diese imitierenden Prozessen gemeinsames und für beide bis zu einem gewissen Grade sicherlich auch charakteristisches Moment.“

Den Nachweis erhöhter Photoaktivität führte Werner derartig aus, daß er das behandelte Gewebe fein zer-

schnitten in paraffinüberzogenen Uhrschälchen in Abständen von 5—15 mm unter eine photographische Platte brachte. Dazwischen befand sich ein aus $^1/_2$ mm dickem Zinkdraht hergestelltes Netz. Nach 24stündiger Einwirkug zeigte die Platte ein Bild des Netzes, bei Abstand von $^1/_2$ cm auf der entwickelten Platte als dunkle Zeichnung auf dem durch die diffuse Gewebsstrahlung aufgehellten Grunde, bei Abstand von 1—$1^1/_2$ cm als helles Netz auf grauem Grunde; der Draht hatte vom Gewebe Strahlung angenommen. Daß die Veränderung der photographischen Platte nicht auf Wirkung von Dämpfen oder Wärme beruhte, konnte durch Einschalten von dunklem Mattpapier und durch die sehr geringe Beeinflussung der Platte durch einen erwärmten Draht sicher festgestellt werden.

Werner und Lichtenberg (42) beobachteten die Fernwirkung von Cholininjektion am Orte der Wahl auf die Photoaktivität der übrigen Organe, deren Möglichkeit an dem Melanosarkom schon klar zutage getreten war, genauer. Nach einmaliger Applikation geringer Dosen (10 ccm einer 5proz. mit Aqua dest. ster. hergestellten Cholinlösung in den Rücken eines $1^3/_4$ kg schweren Kaninchens) sahen sie innerhalb der nächsten 5 Stunden, welche Zeit sie wegen der dann am stärksten eingetretenen Blutveränderung zur Untersuchung wählten, nur eine Herabsetzung des Strahlungsvermögens. Am Gehirn fand sich gar kein Unterschied gegen den normalen Befund. — Nach fortgesetzter Behandlung dagegen (dreiwöchigen täglichen Dosen von 5 ccm der 5proz. Cholinlösung am gleichen Orte eines gleich schweren Kaninchens und Tötung 5 Stunden nach der letzten Injektion) zeigte sich eine bedeutende Verstärkung der Strahlung an Gehirn und Herz und eine beträchtliche Herabsetzung bei Blut, Leber und Niere. Also muß auch hier eine Latenzzeit verstrichen und eine entzündliche Reaktion bis zum Eintritt der Wirkung aufgetreten sein. Eine beträchtliche Steigerung der Photoaktivität von Herz und Gehirn fanden die Autoren ferner noch nach Versuchen, die sie mit Salzsäure-Cholin

anstellten, das durch Kalilauge vorher neutralisiert worden war. Doch stellten sich 20 ccm dieser Substanz als starkes Gift dar, das nach einer halben Stunde zum Tode führte. Die Organe rochen dabei stark nach Trimethylamin; es hatte also wohl eine starke Cholinzersetzung stattgefunden und jene Wirkung erzielt. Auf Neupauers (43) Einwurf, daß es sich bei der ganzen Photoaktivitätsfrage lediglich um einen für das Zelleben ganz indifferenten Vorgang handle, konnten Werner und Lichtenberg (42) die direkte biologische Wirkung photoaktiver Gewebe durch ihre Strahlung experimentell nachweisen. Sie injizierten in Kaninchenohren intracutan $^1/_2$ und 1 g einer 5proz. Cholinlösung und fixierten die daraufhin spezifisch veränderte Stelle auf die normale Haut des anderen Ohres so, daß die injizierte und strahlende Partie durch eine kleine Glimmerpartie hindurch auf letztere wirken konnte. Nach 3 bis 6 Tagen beobachteten sie eine genau der injizierten Stelle gegenüberliegende Rötung, Schwellung und Schuppung der vorher normalen Epidermis, Haarausfall, Bläschenbildung und in die Tiefe fortschreitende Nekrose. Nur bei den Stellen, die der mit der größeren Dose behandelten Hautpartie gegenüberlagen, hatte sich diese Wirkung nicht eingestellt, da die größere Quantität auf gleich großer Fläche eine rasch eintretende Nekrose nach sich gezogen hatte, nekrotische Partien aber ihre Strahlung einbüßen (40).

Während Werner und Lichtenberg hier noch zur Erklärung der spezifischen Gewebsveränderungen durch die Strahlen bzw. ihre Imitatoren und speziell zur Deutung der Rolle, die die Photoaktivitätserzeugung im Gewebe bei den Gewebsveränderungen zu spielen scheint, wieder auf die Neubergsche Theorie zurückgreifen und im gemeinsamen Auslösen der Autolyse das charakteristische Moment der beiden Vorgänge sehen, kann diese Hypothese nach den Versuchen Mesernitzkys (44) wohl zunächst zurückgestellt werden. Dieser Autor bestrahlte gekochte Eier, in denen also die Fermente vernichtet waren, und rohe, fermenthaltige Eier mit Radiumstrahlen. Untersuchungen,

inwieweit das Lecithin unter den verschiedenen Bedingungen in seine Komponenten gespalten wäre, ergaben keinen quantitativen Unterschied zwischen den fermenthaltigen und fermentfreien Eiern.

Dagegen erlauben die Versuche Tschachotins (45), die Schwarzsche Theorie wieder mehr zur Erklärung heranzuziehen, die in der Veränderung der Zellphosphatide, speziell des Lecithins, und dessen Zerfall in Cholin unter der Bestrahlung eine Deutung der Übereinstimmung zwischen Strahlen- und Imitatorenwirkung gibt. Tschachotin stellt in seiner Arbeit auf Grund der Ergebnisse der colloid-chemischen Studien der letzten Jahre noch eine weitere physiko-chemische Hypothese der Strahlenwirkung auf: „Man könnte sich vorstellen, daß durch chemisch wirksame Strahlen die sogenannten Plasmahautcolloide verändert, die Permeabilität dieser dünnen Plasmahüllen modifiziert würde, so daß die de norma nicht durchgelassenen Ionen des umgebenden Mediums in die Zelle nunmehr eintreten und hier die letalen Verheerungen anstiften würden.“ Ohne diese Theorie für die allgemeine Strahlenwirkung auf Körperzellen in Frage zu ziehen, entscheidet er sich zur Erklärung der elektiven Strahlenwirkung auf die lecithinhaltigen Hoden-, Tumoren- usw. Zellen ganz für die erste Anschauung, und zwar auf Grund folgender Versuche: Mit Hilfe von lipoidlöslichem Neutralrot als Indikator der sauren oder alkalischen Reaktion (sauer = violettrot, alkalisch = strohgelb) konnte er sowohl an Lecithinemulsionen wie an tierischen Zellen (Seeigeleiern, roten Blutzellen von Frosch und Vögeln und Mäusecarcinomzellen) einerseits durch exakt lokalisierte (46) ultraviolette Strahlen, andererseits durch Cholinzusatz Gelbfärbung, also alkalische Reaktion und damit das Auftreten von OH-Ionen, feststellen. Dieselben konnten in den Zellen a priori aber nur entweder dem lipoidlöslichen Spaltungsprodukte des Lecithins, dem Cholin, entsprechen, das nach Zerfall des Lecithins durch Einwirkung der betreffenden Medien in den unzersetzten Lipoidbestandteilen der Zelle

sich aufgelöst und die Alkalescenz bedingt hatte, oder sie waren aus der Umgebung in die Zelle infolge von Veränderung der Permeabilitätsverhältnisse der Plasmahaut eingedrungen. Gegen die letztere Deutung sprach indessen, daß im Seewasser Seeigeleier, die mit Neutralrot gefärbt waren, und deren Plasmahaut durch Quetschung in Kompressorien oder durch Zusatz von destilliertem Wasser zum Platzen gebracht war, sich unter der Einwirkung der im Seewasser enthaltenen OH-Ionen nicht gelb färbten; wenigstens färbten sie sich nicht sofort, wie dies bei Gegenwart lipoidlöslicher Substanzen (Cholin und Ammoniak) der Fall ist, sondern erst nach längerer Zeit, infolge einer langsam eintretenden Verseifung der Lecithine, bei der allmählich die lipoidlösliche Base, das Cholin, entsteht.

Das bei der Bestrahlung aus dem Lecithin sich bildende ev. bei Injektionen eingeführte Cholin wirkt durch seinen OH-Ionengehalt auf das Lecithin weiter zersetzend ein; es bilden sich weitere Cholinmengen, die schließlich die Cytolyse hervorrufen. Daß Cholin in größeren Konzentrationen diese Wirkung tatsächlich hervorrufen kann, konnte Tschachotin an Seeigeleiern beobachten (45).

In der Absicht, die den Röntgenstrahlen analoge Wirkung des Cholins auf die Gewebe zu studieren und in ihren einzelnen Möglichkeiten weiter zu verfolgen, versuchten v. Hippel und Pagenstecher (47) mit positivem Erfolge angeborene Katarakt junger Kaninchen, wie ihn v. Hippel nach Röntgenbestrahlung des Muttertieres während der Gravidität beobachtet hatte, durch Cholininiektionen ebenfalls hervorzurufen. Dabei sahen sie noch eine andere sehr interessante Wirkung eintreten. Die Mehrzahl der behandelten Muttertiere erwies sich am Ende der angenommenen Gravidität entweder als steril, und zwar nach dem Sektionsbefunde infolge Absterbens der Föten, oder sie warfen nach normaler Schwangerschaftszeit eine reduzierte Anzahl von Jungen; auch dies Ergebnis stand in Analogie zu Resultaten, die v. Hippel selbst an röntgenbestrahlten Kaninchen beobachtet hatte (v. Hippel,

Bericht der optischen Gesellschaft zu Heidelberg 1905, über angeborenen Zentral- und Schichtstar). Angeborene Katarakt und Graviditätsunterbrechungen waren nicht nur nach direkter, sondern auch nach indirekter Bestrahlung des Oberkörpers unter Abdeckung des Bauches mit Bleiplatten eingetreten. Auf Grund des Erfolges dieser indirekten Strahlung versuchten die Autoren denselben Effekt dadurch zu erzielen, daß sie Blut eines intensiv mit Röntgenstrahlen behandelten Kaninchens in die Vena jugularis eines graviden Weibchens am 9. Tage nach der Belegung infundierten. Das Tier erwies sich am Ende der Gravidität als steril.

Zur Erforschung der Cholinwirkungen auf den Uterus hatten v. Hippel und Pagenstecher $^1/_2$-, 1- und 2 proz. Lösungen in verschiedenen Dosen verwendet und erzielten mit der $^1/_2$ proz. gar keinen Erfolg, mit der 2 proz. Lösung stets Sterilität. Die 1 proz. Lösung kam in Dosen von 5 oder 10 ccm täglich an 6—8 aufeinanderfolgenden Tagen zur Anwendung und rief unabhängig von dem Beginn der Injektion nach der Begattung stets abnormen Schwangerschaftsverlauf hervor, meist Sterilität. „Unter 14 mit Cholin injizierten Tieren blieben zehn steril und bei zwei war ein Teil der Frucht zugrundegegangen, nur zwei lieferten normale Würfe, von diesen hatte eins die sonst verwendete Minimaldosis (5 ccm einer 1 proz. Lösung) ein anderes die Hälfte derselben erhalten.“ Die geborenen Jungen waren nur zur kleinen Anzahl normal, wiesen Katarakt, Blutungen in der vorderen Augenkammer oder sonst an Kopf und Körper, und allesamt eine geringe Lebensfähigkeit auf. Auch dies entsprach dem Röntgenbefunde. Försterling (48), hatte nach einmaliger Bestrahlung von einer Viertelstunde Dauer bereits Schädigungen der Föten beobachtet. — v. Hippel faßt das Resultat seiner Forschungen dahin zusammen, daß „eine Dosis von 10 ccm einer 1 proz. Lösung 8 Tage hintereinander vom 6. bis 7. Tage nach der Belegung an injiziert nahezu regelmäßig eine Unterbrechung der Gravidität beim

Kaninchen herbeizuführen scheine". Daß tatsächlich Gravidität eingetreten und durch die Cholinbehandlung unterbrochen war, ließ sich sowohl durch den makroskopischen Sektionsbefund, bei dem sich neben mazerierten Föten abgestorbene Fruchtblasen mit teils hämorrhagischem Inhalt im Uterus vorfanden, wie durch den mikroskopischen Befund in der Mehrzahl der Fälle zweifellos feststellen. Es schien dabei weniger zum Abort der abgestorbenen Früchte als vielmehr zur Resorption der Föten gekommen zu sein, da sich die abgestorbenen Fruchtblasen im Uterus teilweise hinter den ausgewachsenen Föten befanden, ihr Inhalt also wohl kaum an diesen vorbei zur Geburt gelangt sein konnte. Eine Veränderung der Ovarien nach der Injektion ließ sich nicht feststellen.

Als Erklärung der mitgeteilten Tatsachen nahmen v. Hippel und Pagenstecher an, daß eine toxische Substanz durch Röntgenstrahlen entsteht und durch Cholininjektion eingeführt wird, die durch den Organismus des Muttertieres (wohl auf dem Blutwege) auf den Embryo übergeht und dort deletäre Veränderungen an den Zellen hervorruft. Da Benjamin, v. Reuß, Sluka und Schwarz (37) im Blute nach Röntgenbestrahlung Cholin nachweisen konnten, ist dies auch bei den Röntgenbestrahlungen wohl die auf den Uterus wirkende Substanz.

Einen gleichen Erfolg nach Cholininjektion hatten Werner und Lichtenberg (49) zu verzeichnen. Sie injizierten 7 Tage post coitum einem Kaninchen 10 ccm einer 5 proz. wäßrigen Cholinlösung und wiederholten diese Applikation 4 mal in Intervallen von je 4 Tagen. Auch hier fanden sich neben mazerierten Föten abgestorbene Fruchtblasen, die letzteren teilweise hinter einem stark mazerierten Fötus in dem Uterushorn perlschnurartig aufgereiht.

Nach Injektion von langsam sich steigernden monatelang täglich beigebrachten Dosen von zunächst 2,5 ccm, dann 5, 7 und 10 ccm einer 0,5 proz. Cholinlösung erzielten sie in 2 Fällen bei 6 monatiger Beobachtung einmal vollständige Sterilität, das andere Mal nur 2 mal Gravidität

mit Geburt von je 2 bzw. 6 Foeten. Die Fruchtbarkeit war also auch im letzten Falle zweifellos stark herabgesetzt, nur zeigte sich auch hier, worauf auch v. Hippel aufmerksam gemacht hatte, eine individuell sehr verschiedene Widerstandsfähigkeit der Embryonen; die Kompliziertheit des Weges, auf dem das Cholin seine Wirkung auf die Zellen auszuüben scheint, wird auch eine Rolle bei den verschiedenen Effekten unter an sich ganz gleichen äußeren Bedingungen mitspielen. — Nach einer neueren Mitteilung (34b) konnte Werner eine monatelange Sterilität bei Kaninchen, die vorher fruchtbar gewesen waren, durch 1—2mal regelmäßig wöchentlich wiederholte Injektionen von 20 ccm einer 5 proz. wäßrigen Cholinlösung erzielen.

Eine erste Entgegnung fanden diese Veröffentlichungen durch Neumann und Fellner (50). Diese Autoren standen infolge ihrer experimentellen und physiologischen Untersuchungen auf dem Standpunkte, daß der Sterilität nach Röntgenstrahlen eine durch Bestrahlung erzeugte Schädigung der Ovarien zugrunde läge. Sie führten infolgedessen die durch Röntgenbestrahlung des Abdomens hervorgerufene Graviditätsunterbrechung, wie sie v. Hippel und Pagenstecher beobachtet hatten, teilweise zwar auf unmittelbare Schädigung der Foeten, größtenteils aber auf eine Schädigung der Ovarien zurück, die nicht nur die Folge der direkten Bestrahlung, sondern auch einer Beeinflussung durch Allgemeinbestrahlung und eventuelle Erzeugung eines Leukotoxins sein sollte. Bei der allgemeinen Bestrahlung des Oberkörpers läge eine Schädigung der eng mit den Sexualorganen in Verbindung stehenden Schilddrüse neben einer Beeinflussung des Gesamtorganismus vor.

Die beobachtete angeborene Katarakt sollte nach Hönicke bei Kaninchen spontan so oft auftreten, daß man aus diesen Versuchen auf eine direkte Beeinflussung der Föten nicht schließen dürfte.

Die Folgen der Cholininjektion erklären sie lediglich als Wirkung eines Giftes, das wie jedes andere leicht auf den Foetus übergehen und ihn zu schädigen vermöchte,

geben aber zu, daß eine derartige Schädigung nach dem die Strahlenwirkung nachahmenden Cholin wohl leichter eintreten könne als nach anderen Giften.

Ferner trat Schenk (51) der sicheren Annahme, daß das Cholin auf die Schwangerschaft eine direkte Wirkung ausüben könnte, mit dem Bedenken entgegen, daß es bei Kaninchen an sich sehr leicht zur Graviditätsunterbrechung komme, und allein das Trauma der häufigeren Injektion genügen könnte, um sie herbeizuführen. Er begründete seine Behauptungen durch die Feststellung, daß indifferentes Natriumsulfat in 1 proz. Lösung, den gegen Schwangerschaftsunterbrechung weniger empfindlichen Meerschweinchen injiziert, einen Rückgang der Gravidität in 25 Proz. gegen einen Effekt von 27,7 Proz. nach Injektion 1 proz. Cholinlösung nach sich ziehe. Nur insofern spricht er dem Cholin eine gewisse Wirkung auf Muttertier und Junge zu, als die neugeborenen Cholintiere zu 16,7 Proz., die Sulfattiere nur zu 5,6 Proz. in den ersten Lebenstagen zugrunde gingen. Angeborenen Schichtstar nach der Cholinbehandlung des Muttertieres konnte er bestätigen.

Betrachtet man die gemachten Einwürfe inbezug auf die uns hier besonders interessierende Frage, inwieweit durch das Cholin die Wirkung der Strahlen auf den Ablauf der Schwangerschaft nachgeahmt werden könne, so ersieht man sofort, daß das Wesentliche derselben durch sie nicht berührt wird. Denn entweder sollte die „Giftwirkung“ auf die Föten als solche, oder das „Trauma der Injektion“ schuld an der Graviditätsunterbrechung sein, die unter Röntgenbestrahlung nicht nur nach der Auffassung Fellner und Neumanns durch Ovarialschädigung bedingt ist. Es wäre demnach die Feststellung nötig, inwieweit durch Cholininjektionen die Ovarien verändert werden und bei geeigneter Applikation, d. h. ohne daß sich eine Giftwirkung entfaltete, oder ein Injektionstrauma schädigend in Betracht käme, Sterilität erzeugt werden könnte. Unserem Wissens nach liegen in dieser Richtung genauere Untersuchungen noch nicht vor; allerdings teilen

v. Hippel und Pagenstecher mit, daß die Ovarien ihrer Cholintiere „nur normale“ Verhältnisse aufgewiesen hätten. — Bei Gelegenheit ihrer Untersuchungen der Photoaktivitätssteigerung der Organe durch Cholin erwähnen Werner und Lichtenberg die Ovarien leider nicht näher; es entzieht sich daher der sicheren Kenntnis, ob diese Organe in dieser Hinsicht einer näheren Untersuchung unterzogen wurden.

Aus all den mitgeteilten Befunden geht mit Sicherheit hervor, daß eine weitgehende Analogie zwischen der Wirkung der Strahlen und dem Einfluß des Lecithins und der anderen in Betracht kommenden Substanzen auf die Haut vorhanden ist.

Eine besondere Stellung nimmt das Cholin insofern ein, als es im weitgehendsten Maße fähig ist, nicht nur dieses, sondern alle Organe, die einer spezifischen Wirkung der Strahlen unterliegen, in derselben Weise zu beeinflussen. Es hat dabei vor den Röntgenstrahlen selbst den großen Vorzug, daß es, an Orten mit mangelhafter Resorption appliziert, bei seiner innigen Berührung mit dem zu behandelnden Gewebe die Veränderung desselben lokal ohne Schädigung der weiteren Umgebung herbeiführen kann. Es unterstützt bei Anwendung neben den Strahlen deren Wirksamkeit und gestattet bei Deponierung in einem tiefgelegenen und von empfindlichem Gewebe umgebenen Organe in kürzerer Zeit mit kleineren, schonenden Strahlendosen die gleiche Wirkung zu erzielen. Da sich in der Strahlentherapie immer mehr der Wunsch geltend gemacht hat, das zu beeinflussende Gewebe, zur Hauptsache maligne Tumoren, gegen die Beeinflussung der Strahlen möglichst empfindlich zu machen, ein Wunsch, dem ja die ganze Erforschung der Sensibilisatoren wie der imitierenden Substanzen erst entsprungen war, war es selbstverständlich, das Cholin, als den wirksamsten Imitator, auf seine Verwendbarkeit in der Geschwulsttherapie hin zu prüfen.

Die dahingehenden Vorversuche am Tier stellte Werner (34b) zunächst mit Cholinum basicum an Mäusecarcinomen an und konnte deren zweifellose Beeinflussung durch diese Substanz feststellen. Er spritzte Tieren mit umfangreichen Tumoren von Walnußgröße zu diesem Zwecke 0,2—0,3 ccm pro dosi der 2 proz. Lösung in Intervallen von 3—4 Tagen teils intra-, teils paratumoral ein und beobachtete, daß die Geschwülste nach anfänglicher Größenzunahme und Quellung, die nach etwa einer Woche zum Stillstand kamen, nach 6—8 intratumoralen Injektionen unter Erweichung teils völlig schwanden, teils exulcerierten, während zur Erzielung eines Effektes bei paratumoraler Applikation der gleichen Dose sehr viel öfter gespritzt werden mußte; dann traten aber auch hier Rückbildungserscheinungen bis zum fast völligen Schwund des Tumors ein. Indessen zeigten alle Tiere ohne Ausnahme eine geringe Widerstandsfähigkeit und gingen nach höchstens 6 Wochen ein.

Bei der eventuellen therapeutischen Anwendung war also Vorsicht zweifellos geboten; da aber das basische Cholin auch noch den Nachteil hatte, sich rasch zu zersetzen, Trimethylamin abzuspalten und sich in das sehr giftige Neurin zu verwandeln, suchte Werner erst nach anderweitigem Ersatz, und zwar in den Verbindungen des Cholins mit verschiedenen Säuren.

Das Cholinum hydrochloricum ist bei weitem stabiler und läßt sich in wäßriger Lösung leicht aufheben, es wirkt aber schwächer als die Base. Allerdings läßt sich seine Wirksamkeit durch kleine Mengen basischen Cholins, die eine, wenn auch ganz schwache, Alkalescenz erzeugen, bedeutend vergrößern. Werner dachte daher daran, daß vielleicht die Cholinwirkung mit dem Alkaligrade in nahem Zusammenhange stände (siehe Seite 25 dieser Arbeit und Literatur Nr. 16, 35 und 38) und prüfte 1 proz. und 1 prom. KOH-, NaOH- und Ammoniaklösungen auf ihren Einfluß auf das Mäusecarcinom (34c). Er kam dabei zu dem Resultat, daß besonders dem Ammoniak zweifellos eine intensive

Wirksamkeit auf diese Tumoren zukommt, und zwar im gewissen Grade abhängig von dem Alkaligehalt. Ein wesentlicher Unterschied in Cholin- und Ammoniakbeeinflussung zeigte sich darin, daß das Cholin sehr viel milder mit einer Latenzzeit von 6—8 Tagen und ferner nicht nur bei direkter Applikation, sondern auch bei paratumoraler Injektion, also auch aus der Ferne, wirksam war, während der Ammoniak nur eine streng lokale Wirkung ausübte.

Da also das salzsaure Cholin einen nur ungenügenden Ersatz des basischen bedeutete, erprobte Werner noch eine ganze Reihe anderer Säureverbindungen. Aus der Menge der geprüften Stoffe, dem borsauren, ameisensauren, jodbenzoesauren, atoxylsauren, jodatoxylsauren, nucleinsauren zimmtsauren, salicylsauren Cholin, den Verbindungen des Cholins mit Glykokoll, Dijodkresol und Acidum arsenicosum, erwiesen sich „für die Imitation der Strahlenwirkung streng genommen nur das borsaure, jodbenzoesaure, atoxylsaure, ameisensaure Cholin und die Glykokollverbindung als geeignet; alle anderen Substanzen hatten zu starke, durch die Eigenart der Säure bedingte Nebenwirkungen“ teils toxischer Natur.

Es sei gestattet, hier vor Betrachtung der Wirkungen auf die Geschwülste ein kunzes Übersichtsbild über die anderen Organveränderungen einzuschalten, die diese Stoffe, speziell das Borcholin, nach den bisherigen Forschungen, an den verschiedenen Organen hervorrufen.

Die Veränderungen, denen das Blut unterliegt, wurden oben bereits mitgeteilt [(39) und S. 26].

Die Haut wird besonders durch das Borcholin in intensiver und charakteristischer, einer Röntgenreaktion außerordentlich ähnlicher Weise beeinflußt; nach 1—9tägiger Latenzzeit, die von Konzentration und Dichte der Infiltration abhängig ist, stellt sich eine Dermatitis mit Haarausfall, Rötung, Blasenbildung und Epidermisnekrose ein. Bisweilen kam es nach 2-3wöchiger Latenzzeit zu einer Bräunung der Haut um die Injektionsstelle herum ohne jede anderweitige Veränderung, wie dies einer milden

Röntgenreaktion entspricht; nicht nur um den Stichkanal, sondern auch an den entfernten Punkten der Haut trat manchmal Erythem und Epidermisnekrose auf.

Die Veränderungen, die sich nach subcutanen Borcholininjektionen an Rattenhoden fanden (34d und 52) standen ebenfalls in Analogie zu den oben genannten Hodenbefunden nach Bestrahlung oder Injektion mit den bereits besprochenen Cholinverbindungen. Nach 2—3mal wöchentlich wiederholter Applikation von je 2 ccm der 2proz. Lösung zeigte der nach 3- 6wöchiger Behandlung exstirpierte Testikel beim Vergleich mit dem anderen vor Beginn der Kur entfernten, ganz normalen Hoden Schwund aller Samenzellen unter vollständiger Erhaltung der Sertolischen Zellen und des Bindegewebsgerüstes; diese Versuche dokumentieren (nach Werner) die Überlegenheit des Borcholins über die Base hinsichtlich der Eignung zur chemischen Imitation der Strahlenwirkung.

Sehr bedeutende Erfolge konnten Werner und Ascher (34 und 52) mit den Cholinverbindungen bereits an Tiertumoren, Rattensarkomen und Mäusecarcinomen (Adenocarcinomen) erzielen. Es gelang ihnen, 3 etwa kleinapfelgroße Rattensarkome und 9 walnuß- bis reichlich über kastaniengroße Mäusecarcinome durch subcutane Injektionen auf der Seite des Unterleibes, die der Geschwulst am weitesten entfernt lag, zum vollständigen Schwunde zu bringen, ohne daß die Tiere irgend welche Erscheinungen geboten hätten, die auf eine Störung ihres Befindens schließen ließen. Zur Verwendung gelangten bei den Ratten 4 Wochen lang hintereinander alle 3—4 Tage je 2 ccm der 2proz. wäßrigen Borcholinlösung. Bei einer ganzen Menge von Tumorratten, die an interkurrenten Darmerkrankungen eingingen, ließen sich mikroskopisch an den Geschwülsten schwere Degenerationserscheinungen, und zwar um eine zentrale Nekrose periphere, leukocytäre Infiltration mit starken Hyperämien, Hämorrhagien und Gefäßthrombosen, feststellen. Zur Behandlung der Mäuse war im ganzen 3mal in Intervallen von 3- 4 Tagen je 0,1—0,15 ccm der

2 proz. Borcholinlösung benutzt worden. Ganz gleich wie mit Borcholin waren bei Mäusecarcinom die Erfolge mit 2 proz. Glykokollcholin und 2 proz. Ameisensäurecholinlösungen, die in derselben Dose und Applikationsweise, wie das Borcholin eingespritzt wurden; auch hier nach 3—4 Wochen Rückgang sämtlicher Geschwülste, von denen nur einige geringe Knötchen hinterließen, „die Rückbildung erfolgte meist ohne Ulceration und war meist so vollkommen, daß auch nicht eine Andeutung von Verdickung oder Narbenbildung zurückblieb".

Eine besondere Steigerung der Einwirkung der Cholinverbindungen auf die Gewebe, speziell auf Tumoren, gelang Szécsi (39) durch Vermischung gleicher Teile Borcholin mit einem Präparat von colloidalem Selen-Vanadium, das Selen und Vanadium gemischt zu 0,20 g Metall pro Liter enthielt. Die Colloide, die relativ ungiftig sind und nach Untersuchungen von Duhamel auch bei wiederholter Injektion keine schweren Organschädigungen hervorrufen, obwohl sich gerade Selen mit Vorliebe in der Leber ablagert, sollten entsprechend der Neubergschen Theorie in den Tumoren die Autolyse erhöhen. Nach der Szécsischen Mitteilung ruft das Selen-Vanadium-Gemisch allein bereits einen langsamen, aber sicheren Rückgang der Tumoren hervor; durch Zusatz von Borcholin wird diese Wirkung, und zwar bei intravenöser, wie auch bei subkutaner Applikation beschleunigt; auch Werner (52) teilt mit, daß bei Rattensarkomen und Mäusecarcinomen „eine Überlegenheit der Mischung jeder einzelnen ihrer Komponenten gegenüber" festgestellt werden konnte.

So liegt zurzeit eine breite Basis von Versuchen vor, auf Grund deren es erlaubt erschien, die Imitatoren der Strahlenwirkung am Krankenbette zur Verwendung zu bringen. Die bisher veröffentlichten therapeutischen Versuche erstreckten sich auf das Cholinum basicum, das Cholinum hydrochloricum, das borsaure, jodbenzoesaure und

atoxylsaure Cholin sowie das Gemisch von Cholin mit colloidalem Selen-Vanadium.

Natürlich kamen zunächst zur Behandlung nur Tumorpatienten in Betracht, bei denen die sonst souveräne Operation aus irgendeinem Grunde nicht mehr angezeigt erschien, vor allem solche, die an Carcinom und Sarkom erkrankt waren.

Werner (34, 52, 53) injizierte das basische Cholin, und zwar als Maximaldose 2 Gramm der reinen Substanz in ½-, 2-, 5-, 10- und 50 proz. wäßriger Lösung, teils intra-, teils paratumoral oder am Orte der Wahl (Außenseite der Oberschenkel, Bauch- und Brusthaut). Größere Maximaldosen wollte er nicht darreichen, da sich alsdann leicht Intoxikationserscheinungen, wie Speichelfluß, Schwindel und Schwächegefühl, Herzklopfen und Übelkeit, einstellten. Außerdem war stets die Gefahr vorhanden, daß sich in älteren Lösungen Trimethylamin und Neurin gebildet hatten. Um bei der Anwendung diesen unangenehmen Folgeerscheinungen aus dem Wege zu gehen, ist es absolut notwendig, nur ganz frische Präparate anzuwenden, die dicht vorm Gebrauch in sterilisiertem destillierten Wasser aufgelöst werden. Trotz aller Vorsicht beobachtete aber auch Werner in 2 Fällen Erbrechen, Schweißausbruch, Herzschwäche, heftige Unterleibsbeschwerden und profuse Diarrhöen; die Erscheinungen gingen allerdings nach einigen Stunden vorüber. Sehr leicht treten diese stärkeren Intoxikationserscheinungen bei Anwendung von Röntgenstrahlen neben Cholininjektionen auf, da es dabei zu rapider Erweichung und Resorption des Tumormaterials kommen kann; es kann sich dann direkt das Bild der Sepsis ausbilden; höheres Fieber faßt Werner stets als ein Zeichen einer eingetretenen sekundären Infektion auf.

Von den zur Anwendung gelangten Lösungen erwiesen sich nur die niedrigen, bis 5 proz. Konzentrationen als brauchbar, da die höheren zu lange unresorbiert liegen blieben, Schmerzen hervorriefen und bald zu Entzündungserscheinungen und lokaler Nekrose um die Einstichstelle herum führten.

Am geeignetsten zur Injektion erwies sich nach Werners (53) Erfahrungen auf Grund eines größeren Materials (74 Fälle) folgende Methode: „Man beginnt mit täglich oder 3mal wöchentlich wiederholten Injektionen von 1 ccm einer 2 proz. Lösung und steigt, wenn die Einspritzung gut vertragen wird, was bei Reinheit des Präparates stets der Fall ist, ziemlich rasch auf 10 ccm der 2 proz., geht dann zu 5 ccm der 5 proz. über und kann dann zu 20 ccm der 5 proz. fortschreiten."

Der Erfolg der lokalen intra- und paratumoralen Infiltration ist entweder Verhärtung und Schrumpfung des Tumors oder Erweichung mit Austritt seröser Flüssigkeit oder milchiger bis schokoladefarbiger Massen oder endlich speckig glänzende Nekrosen. Diese letzte Folgeerscheinung läßt sich durch langsame Einführung mittlerer Dosen ($^1/_2$—1 g pro Tag), die Colliquation durch Verteilung einer schwächeren, 1 proz. Lösung auf mehrere Einstichstellen vermeiden; es tritt dann Schrumpfung ein, die je nach Beschaffenheit des Tumors (analog seinem Verhalten den Röntgenstrahlen gegenüber) zu mäßiger Erweichung oder Verhärtung führt.

In sehr harte Tumoren injizierte er an mehreren Stellen kleine Dosen; je nach Dichte der Imbibition und Prozentsatz an Cholinum basicum war die Wirkung schwächer oder stärker; dichte Infiltration nach Injektion relativ großer Mengen in nicht sehr nachgiebiges Gewebe führte zur Erweichung und Verflüssigung; die fluktuierenden Geschwülste schrumpften nach Aspiration des serösen, mit wenig Leukocyten und reichlichem körnigen Detritus vermengten Inhaltes schnell ein.

Exner und Sywek (28) injizierten 2 proz. basische Cholinlösung ebenfalls in häufigeren kleinen Dosen von 1—2 ccm lokal an verschiedenen Stellen des Tumors. Stets trat eine Erweichung der Geschwulst ein, die Tumoren ulcerierten und nahmen unter sehr starker Sekretion allmählich an Größe ab. Außer lokaler Schwellung und Schmerzhaftigkeit stellten sich keine unangenehmen Folge-

erscheinungen ein, und das Allgemeinbefinden blieb ungestört. Mikroskopisch wiesen die zentralen Tumorpartien das Bild der Coagulationsnekrose auf, in einem Falle sah Exner, ähnlich wie nach Behandlung mit Röntgenstrahlen, Nekrose und Degenerationserscheinungen an den Carcinomzellen inmitten von völlig intaktem Bindegewebe [vgl. den Hodenbefund der Arbeit von Albers-Schönberg (27) nach Röntgenbestrahlung, den von Exner und Zdarek (25), Hoffmann und Schulz (26) nach Cholininjektionen].

Zu den Injektionen von basischem Cholin am Orte der Wahl benutzte Werner nur ½—1proz. Lösungen, die er täglich oder alle 2 Tage zu 200—250 ccm einführte (34). Die sehr viel geringere Beeinflussung der Tumoren zeigte sich fast nur in Schrumpfungserscheinungen, die erst nach 2—3 Wochen auftraten. Diese Anwendungsweise des basischen Cholins konnte aber schon aus dem Grunde nicht weitergeführt werden, weil bei entsprechender Steigerung der Dosis die Intoxikationsgefahr eine zu große wurde. Zudem zeigte sich aber auch bald eine sehr auffällige Allgemeinsensibilisierung der Haut gegen Röntgenstrahlen, derart, daß die Erythemdosis ungefähr auf die Hälfte herabsank. Das Mittel konnte infolgedessen auch zur Sensibilisierung innerer Tumoren gegen die Strahlenwirkung weiterhin nicht mehr in Betracht kommen.

Werner brach daher die Versuche mit dem basischen Cholin ab. Das salzsaure Cholin (53), das er in 2proz., vollkommen neutraler Lösung subcutan zu 10—100 ccm täglich vom Orte der Wahl aus zur Wirkung brachte, zeigte denselben Nachteil einer Allgemeinsensibilisierung gegen Röntgenstrahlen und mußte ebenfalls wegen seiner, wie schon oben berichteten, schwächeren Wirkung in zu großen Massen verabreicht werden; vertragen wurde es gut, rief auch keine lokalen Reaktionen hervor; nur bei Herzkranken mußte mit Vorsicht vorgegangen werden, da sich nach längeren ununterbrochenen Einspritzungen der vollen Dosis Herzklopfen und Schwindelgefühl einstellten.

Über die Erfahrungen mit den übrigen Säureverbindungen des Cholins liegen nur erst kurze Angaben Werners (34, 52) vor.

Bisher wurden mit borsaurem Cholin 25, mit jodbenzoesaurem 15 und mit atoxylsaurem Cholin 12 Patienten, und zwar sowohl intravenös und subcutan vom Orte der Wahl aus als auch intra- oder paratumoral mit der 2proz. Lösung 2—4mal pro Woche behandelt; die Tagesdosis schwankte zwischen 25 und 40 ccm, zu den Injektionen am Orte der Wahl wurden 3—4fache, zu denen in die Vene 10—15fache Verdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung angewendet.

Diese Behandlungsweise, die noch unter allmählicher Erhöhung der Dose fortgesetzt wird, wurde bisher stets gut vertragen, führte auch in keinem Fall zu irgendeiner Verschlimmerung durch Steigerung des Wachstums der Tumoren. Einige Male kam es bei der direkten para- oder intratumoralen Infiltration zu Erweichung und Ulceration der Tumoren, sonst aber trat nach 4—6 Wochen Schrumpfung und Induration, selten nur Zerfall und Nekrose der Tumorknoten ein. Durch Kombination der Borcholininjektionen mit Mesothoriumbestrahlung und Injektion von Jodbenzoesäure konnte ein schon 3mal operiertes Mammacarcinomrezidiv mit multipler Aussaat von etwa haselnußgroßen Knoten in die Haut innerhalb von 2 Monaten zum völligen Schwunde gebracht werden.

Zum Schlusse möchte ich noch kurz berichten, in welcher Art das Cholin-Selen-Vanadium-Gemisch bei menschlichen Tumoren nach Kafemanns (54) Angaben zurzeit im Samariterhause zu Heidelberg von Werner und Szécsi auf Grund der Tierversuche angewendet wird. Das Gemisch wird jeden zweiten Tag entweder intravenös oder intraglutäal eingespritzt: zur intravenösen Injektion gelangen je 2 ccm einer 10proz. Borcholinlösung + 1 ccm Selen-Vanadium, intraglutäal werden 3 ccm Borcholin + 1 ccm Selen-Vanadium verabreicht. Nach der 10. Injektion wird 1 Monat pausiert: dann beginnt ein gleicher neuer Turnus.

In der Zwischenzeit wird intravenös Thorium X, und zwar jede Woche eine Einspritzung von 1 Million Mache- oder 1000 elektrostatischen Einheiten, appliziert. Über den Erfolg dieser Behandlungsmethode liegen genauere Veröffentlichungen nicht vor, da die Versuche noch nicht abgeschlossen sind.

Literatur.

1. G. Schwarz: Über die Einwirkung der Radiumstrahlen. Pflügers Archiv 1903, Bd. 100.
2. A. Schaper: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Radiums auf embryonale und regenerative Entwicklungsvorgänge. Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 39/40.
3. K. Neuberg: Chemisches zur Carcinomfrage. I. Über die Wirkungsweise des Radiums bei Carcinom. Zeitschr. f. Krebsforschung 1904, Bd. 2.
4. E. Petry: Ein Beitrag zur Chemie maligner Geschwülste. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 1902, Bd. 2.
5. Henry Mayer: Actions des radiations sur les ferments solubles. Compt. rend. de la soc. méd., T. 56.
6. Schmid-Nielsen: Wirkung der Radiumstrahlen auf Chymosin. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol., Bd. 5 u. 6.
7. Wohlgemut: Zur Kenntnis von der physiologischen Wirkung des Radiums. Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 26.
8. R. Werner: Vergleichende Studien zur Frage der biologischen und therapeutischen Wirkung der Radiumstrahlen. Habilitationsschrift 1906. — a) S. 96. — b) S. 102. — c) S. 87. — d) S. 88. — e) S. 85. — f) S. 105.
9. Derselbe: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Radiumstrahlen auf tierische Gewebe und die Rolle des Lecithins bei derselben. Zentralbl. f. Chir. 1904, Nr. 43.
10. Derselbe: Zur Kenntnis und Verwertung der Rolle des Lecithins bei der biologischen Wirkung der Radium- und Röntgenstrahlen. Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 2.
11. Derselbe: Über Radiumwirkung auf Infektionserreger und Gewebsinfektion. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 34.
12. Derselbe: Zur lokalen Sensibilisierung und Immunisierung der Gewebe gegen die Wirkung der Röntgenstrahlen. Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 27/28.
13. A. Exner: Vortrag vor der k. k. Gesellschaft der Ärzte in Wien. Wiener klin. Wochenschr. 1904, Nr. 50.

14. R. St. Hoffmann und O. E. Schulz: Zur Wirkungsweise des röntgenbestrahlten Lecithins auf den tierischen Organismus. Wiener klin. Wochenschr. 1905, Nr. 5.
15. H. Stassano et F. Billon: Notiz in den Compt. rend. hebdomadaires des scéances et memoires de la soc. de biol. 1903, T. 55, p. 482. — Zitiert nach Werners Habilitationsschrift, S. 105.
16. Schlachta: Zur chemischen Imitation der biologischen Strahlenwirkung. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 19.
17. W. B. Hardy und Miß E. G. Willcock: Über die oxydierende Wirkung der Strahlen von Radiumbromid, gezeigt an der Zersetzung des Jodoforms. Zeitschr. f. physikal. Chemie, Bd. XLVII, 3. Heft, S. 347.
18. Schlachta: Zur Theorie der biologischen Strahlenwirkung. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 26.
19. R. Werner: Zur chemischen Imitation der biologischen Strahlenwirkungen. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 15.
20. C. v. Tappeiner: Über die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Infusorien nach Untersuchungen von O. Raab. Münch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 17.
21. v. Tappeiner und Jodlbauer: Über die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Diphtherie- und Tetanustoxin. Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 17.
22. Kothe: Über den Einfluß photodynamischer Substanzen auf die Wirkung der Röntgenstrahlen. Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 38.
23. Straub: Über chemische Vorgänge bei der Einwirkung von Licht auf fluorescierende Substanzen und die Bedeutung dieser Vorgänge für die Giftwirkung. Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 25.
24. Schade: Über die katalytische Beeinflussung der Zuckerverbrennung. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 23.
25. A. Exner und E. Zdarek: Zur Kenntnis der biologischen Wirksamkeit des Cholins. Wiener klin. Wochenschr. 1905, Nr. 4.
26. R. St. Hoffmann: Versuche mit Cholin. Wiener klin. Wochenschr. 1905, Nr. 36.
27. Albers-Schönberg: Über eine bisher unbekannte Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Organismus. Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 43.
28. H. Heineke: Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere Organe. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 14.
29. Frieben: Hodenveränderungen bei Tieren nach Röntgenbestrahlung. Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 229.
30. H. A. Thaler: Über die feineren Veränderungen im Hodengewebe der Ratten nach Einwirkung der Röntgenstrahlen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1905, Bd. 79, 4.—6. Heft.

31. E. S. London: Zur Lehre von den Becquerel-Strahlen und ihren physiologisch-pathologischen Bedeutungen. Berl. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 23.
32. H. Heineke: Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf Tiere. Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 48.
33. Derselbe: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Knochenmark. Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 78, 1—3.
34. R. Werner und L. Ascher: Über die chemische Imitation der Strahlenwirkung und ihre Verwendbarkeit zur Unterstützung der Radiotherapie. Ältere und neuere Experimente. Strahlentherapie Bd. I, Heft 4. — a) S. 445. — b) S. 446. — c) S. 449. — d) S. 453.
35. A. Exner und Sywek: Weitere Erfahrungen über die Wirksamkeit des Cholins. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1905.
36. E. Helber und P. Linser: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkungen der Röntgenstrahlen auf das Blut. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 15.
37. Benjamin, v. Reuß, Sluka und Schwarz: Beiträge zur Frage der Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut. Wiener klin. Wochenschr. 1906, Nr. 26.
38. R. Werner und A. Lichtenberg: Über die Wirkung von Cholininjektion auf die Leukocytenzahl des Kaninchenblutes. Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 1.
39. St. Szécsi: Über die Wirkung von Cholinsalzen auf das Blut und über die Beeinflussung von Mäusetumoren durch colloidale Metalle. Med. Klinik 1912, Nr. 28.
40. R. Werner: Erworbene Photoaktivität der Gewebe als Faktor der biologischen Strahlenwirkung und ihrer Imitation. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 1.
41. Radziszewsky: Über die Phosphorescenz der organischen und organisierten Körper. Liebigs Ann. d. Chemie, Bd. 203.
42. R. Werner und v. Lichtenberg: Experimentelle Untersuchungen über die Strahlung des Gewebes und deren biologische Bedeutung. Beitr. z. klin. Chir. 1906, Bd. 52, Heft 1.
43. v. Neupauer: Photoaktivität der Gewebe als Faktor der biologischen Strahlenwirkung. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 8.
44. Mesernitzky: Über quantitative Veränderungen des Lecithins in sich entwickelnden Organen. Rußky Wratsch 1910, Nr. 12.
45. S. Tschachotin: Über Strahlenwirkung auf Zellen, speziell auf Krebsgeschwulstzellen, und die Frage der chemischen Imitation derselben. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 44.
46. Derselbe: Die mikroskopische Strahlenstichmethode, eine Zelloperationsmethode. Biolog. Zentralbl. 1912.

47. v. Hippel und Pagenstecher: Über den Einfluß des Cholins und der Röntgenstrahlen auf den Ablauf der Gravidität. Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 10.
48. K. Försterling: Über Wachstumsstörungen nach kurzdauernden Röntgenbestrahlungen. Zentralbl. f. Chir. 1906, Nr. 19.
49. R. Werner und v. Lichtenberg: Zur Beeinflussung der Gravidität mit Cholininjektion. Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 39.
50. Neumann und Fellner: Über den Einfluß des Cholins und der Röntgenstrahlen auf den Ablauf der Gravidität. Erwiderung auf den Artikel von v. Hippel und Pagenstecher in Nr. 10 der Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 23.
51. F. Schenk: Über die angeblich sterilisierende Wirkung des Cholins. Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 24.
52. R. Werner: Über die chemische Imitation der Strahlenwirkung und Chemotherapie des Krebses. Med. Klinik 1912, Nr. 28.
53. Derselbe: Erfahrungen über die Behandlung von Tumoren mit Röntgen-Radiumstrahlen und Cholininjektionen. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1909, Bd. 20, 1. Heft.
54. Kafemann: Die nichtoperative Behandlung des Krebses nach den Grundsätzen des Heidelberger Samariterhauses. Med. Klinik 1913, Nr. 5.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Günther Hoppenstedt, zu Berlin am 20. Juli 1886 als Sohn des im Jahre 1910 verstorbenen Regierungsrates a. D. und Direktors der Bank des Berliner Kassenvereins Adolf Hoppenstedt und seiner Ehefrau Klara, geb. Gabler. Ich besuchte zuerst das Friedrich-Werdersche Gymnasium, dann das Berlinische Gymnasium zum Grauen Kloster und erwarb mir hier im Herbst 1905 das Zeugnis der Reife. Ich widmete mich der Medizin und studierte vom Herbst 1905 bis Herbst 1911 an den Universitäten Berlin, Jena, Heidelberg und Freiburg i. Br. Im August 1908 bestand ich die ärztliche Vorprüfung in Freiburg i. Br. und beendete an derselben Universität am 1. Januar 1912 die ärztliche Prüfung.

Die Anregung zur Bearbeitung des Themas der vorliegenden Arbeit erhielt ich durch Herrn Privatdozenten Dr. C. J. Gauß, dem ich für die liebenswürdige Unterstützung bei der Ausführung derselben meinen besonderen Dank ausspreche.